

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **ABEJÓN LÓPEZ, LAURA**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*853

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 21/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA // JAIME GARCÍA DE TENA.

Sobre el siguiente tema: *EFFECTOS DEL DEFICIT DE VITAMINA D SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL DETERMINADA MEDIANTE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE 24 HORAS EN PACIENTES HIPERTENSOS*

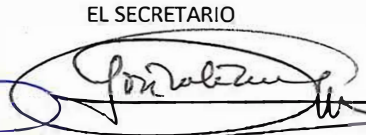
Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 21 de septiembre de 2017

EL PRESIDENTE

  
Fdo.: Manuel Rodríguez Zapata

EL SECRETARIO

  
Fdo.: J. García de Tena


EL VOCAL

  
Fdo.: J. N. García

Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"  
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,

  
Fdo.: Laura Abejón López

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por ABEJÓN LÓPEZ, LAURA, el día 21 de septiembre de 2017, titulada *EFFECTOS DEL DEFICIT DE VITAMINA D SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL DETERMINADA MEDIANTE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE 24 HORAS EN PACIENTES HIPERTENSOS*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: ABEJÓN LÓPEZ, LAURA

Secretario del Tribunal: JOSÉ JULIÁN SEGURA DE LA MORENA.

Directores de Tesis: MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA // JAIME GARCÍA DE TENA



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_



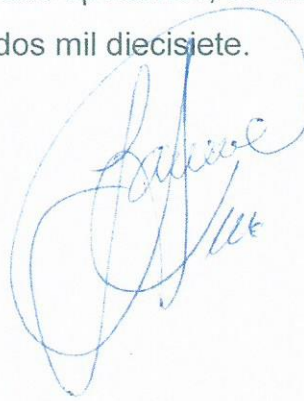


Fdo. El Funcionario

*Manuel Rodríguez Zapata, Profesor titular de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá y Decano de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá y Jaime García de Tena, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá,*

**CERTIFICAN QUE:**

El trabajo de investigación presentado por D<sup>a</sup>. **Laura Abejón López**, realizado bajo nuestra dirección, y titulado **“Efectos del déficit de vitamina D sobre la presión arterial determinada mediante monitorización ambulatoria de 24 horas en pacientes hipertensos”**, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a veintiuno de marzo de dos mil diecisiete.







**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del  
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

**INFORMA QUE:**

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D<sup>a</sup>. **Laura Abejón López** titulado **"Efectos del déficit de vitamina D sobre la presión arterial determinada mediante monitorización ambulatoria de 24 horas en pacientes hipertensos"**, realizado bajo la dirección de los Dres. D. Manuel Rodríguez Zapata y D. Jaime García de Tena, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a veintiuno de marzo de dos mil diecisiete.



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**EFFECTOS DEL DÉFICIT DE VITAMINA D  
SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL  
DETERMINADA MEDIANTE  
MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE 24  
HORAS EN PACIENTES HIPERTENSOS**



**TESIS DOCTORAL**  
**LAURA ABEJÓN LÓPEZ**

**2017**

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

**EFFECTOS DEL DÉFICIT DE VITAMINA D SOBRE LA  
PRESIÓN ARTERIAL DETERMINADA MEDIANTE  
MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE 24 HORAS EN  
PACIENTES HIPERTENSOS**



LAURA ABEJÓN LÓPEZ

DIRECTORES:

PROF. DR. JAIME GARCÍA DE TENA

PROF. DR. MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA

2017



# **AGRADECIMIENTOS**

Hace algunos años veía tan inalcanzable este momento que, si he llegado hasta aquí, no puedo dejar de agradecerle a mucha gente el apoyo constante que me han brindado para lograr la finalización de este trabajo.

Quiero comenzar agradeciendo al Dr. Jaime García de Tena la confianza que ha depositado en mí dirigiendo esta tesis. Gracias por su paciencia, explicándome hasta la más mínima de las dudas, buscando infatigablemente la corrección, siendo un constante ejemplo, no sólo a nivel profesional e intelectual, sino también personal, de responsabilidad y capacidad de trabajo. Gracias por la generosidad infinita que ha mostrado hacia mí, regalándome un tiempo que no me pertenecía, y por su apoyo incansable, despertando en mí la inquietud investigadora. No puedo expresar con palabras lo agradecida que estoy hacia su persona. Gracias por ser inspiración diaria en mi vida.

Gracias al Profesor Manuel Rodríguez Zapata por su capacidad de esfuerzo, su búsqueda de la perfección en el trabajo y por su estímulo intelectual ejemplar. Gracias por el cariño que ha mostrado siempre hacia mi persona y su siempre alentadora confianza.

Agradecer a los doctores responsables de la Unidad de Riesgo Cardiovascular e Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de Guadalajara, muy especialmente al Dr. Javier Mateos y al Dr. Pedro Horcajo, su constante colaboración. Gracias por el apoyo mostrado y las muestras de cariño con los pacientes y conmigo, que siempre han sido alentadoras.

Agradecer, de forma muy especial, al Dr. Miguel Torralba la grandísima ayuda prestada en la realización de los cálculos estadísticos de este trabajo,

siempre con total disponibilidad, paciencia y con una sonrisa que en muchas ocasiones me ha salvado del más profundo de los llantos.

Gracias al Dr. José Manuel Machín Lázaro por ayudarme con la organización de mis pensamientos. A pesar de que cierto desorden innato ha continuado, como el Dr. García de Tena bien ha sufrido en primera persona, sus explicaciones fueron de un valor incalculable.

Quiero dar las gracias a mis compañeros y compañeras de residencia de Medicina Interna, en especial a la Dra. Cristina Hernández y a la Dra. Gloria Pindao, por su colaboración en la recopilación de datos de este estudio y por su amistad. También a los Doctores Luis Gijón e Irene Méndez, por su ayuda organizativa.

En general agradecer a todo el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara su constante apoyo, su accesibilidad y aliento. Su ejemplo es constante en mi día a día como profesional y su huella es ya imborrable en el terreno personal.

No puedo dejar de mencionar a enfermeras, auxiliares y secretarias del servicio de Medicina Interna que han facilitado mi labor diaria. Sin olvidarme de los pacientes, ya que sin ellos este trabajo carecería de toda razón de ser.

Agradecer a mis actuales compañeros del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Infanta Sofía por su paciencia y colaboración que me han permitido compaginar todos mis frentes.

Quiero agradecer a mis compañeras y amigas durante la residencia en Guadalajara y a aquéllas que lo son fuera del ámbito profesional, por su apoyo y paciencia. Su cariño ha sido motor constante en este viaje.

Agradecer especialmente a Chris, mi compañero y mi mejor amigo, por su ayuda directa resolviendo todas mis dudas técnicas de forma constante, por su cariño, paciencia y comprensión. Gracias por el sacrificio que ha realizado durante el tiempo de la elaboración de este trabajo, pero sobre todo por entender la magnitud de mi esfuerzo y ser siempre ejemplo de trabajo, responsabilidad y superación personal que me enorgullece cada día.

Por último, quiero dar las gracias a mis padres por su amor incondicional, su entrega, su capacidad de sacrificio y su ejemplo de responsabilidad y, por encima de todo, de bondad. Por la valiosa enseñanza de los valores morales que rigen mi vida.

**A mis padres y a Chris**

**A Jaime**



# ÍNDICES

# ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	XI

## **ÍNDICE GENERAL**

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA VITAMINA D .....	2
1.2 GENERALIDADES .....	5
1.3 DEFICIENCIA / INSUFICIENCIA DE VITAMINA D .....	9
1.4 PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D .....	11
1.5 EFECTOS DE LA VITAMINA D .....	14
1.5.1 METABOLISMO ÓSEO .....	14
1.5.2 EFECTOS EXTRAÓSEOS DE LA VITAMINA D .....	16
1.6 HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	22
1.6.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	22
1.6.2 PREVALENCIA Y GRADO DE CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ESPAÑA.....	22
1.6.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN ..	23
1.7 LESIÓN EN ÓRGANO DIANA/BIOMARCADORES DE RIESGO VASCULAR.....	24
1.7.1 MÉTODOS DE EVALUCIÓN DE LA LESIÓN ORGÁNICA .....	25
1.7.1.1 CORAZÓN .....	25
1.7.1.1.1 ELECTROCARDIOGRAMA .....	25
1.7.1.1.2 ECOCARDIOGRAFÍA .....	25
1.7.1.2 SISTEMA VASCULAR .....	26
1.7.1.2.1 ECOGRAFÍA DOPPLER DE ARTERIAS CARÓTIDAS .....	26
1.7.1.2.2 VELOCIDAD DE LA ONDA DEL PULSO .....	27
1.7.1.2.3 ÍNDICE TOBILLO-BRAZO .....	27
1.7.1.2.4 FONDO DE OJO .....	28
1.7.1.3 RIÑÓN .....	28
1.7.1.4 CEREBRO .....	29

1.7.2 OTROS BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	30
1.8 DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....	31
1.8.1 MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL EN EL ENTORNO CLÍNICO.	31
1.8.2 MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL FUERA DEL ENTORNO CLÍNICO .....	32
1.8.2.1 AUTOMEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN DOMICILIO	32
1.8.2.2 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	33
1.9 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL .....	39
1.10 EFECTO DE LA VITAMINA D SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL .....	43
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>49</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>52</b>
3.1 HIPÓTESIS GENERAL / CONCEPTUAL .....	53
3.2 HIPÓTESIS OPERATIVAS.....	53
3.2.1 HIPÓTESIS 1.....	53
3.2.2 HIPÓTESIS 2.....	53
3.2.3 HIPÓTESIS 3.....	53
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>54</b>
4.1 OBJETIVO GENERAL .....	55
4.1.1 OBJETIVO 1 .....	55
4.1.2 OBJETIVO 2 .....	55
4.1.3 OBJETIVO 3 .....	56
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>57</b>
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	58
5.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	58
5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	58
5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	58
5.3 TAMAÑO MUESTRAL.....	59

5.4	VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	59
5.5	DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	60
5.6	REGISTRO DE PRESIÓN ARTERIAL .....	61
5.6.1	PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA.....	61
5.6.2	MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....	61
5.7	PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS .....	64
5.8	ECOCARDIOGRAFÍA.....	64
5.9	ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR .....	65
5.10	RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS.....	66
5.10.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	66
5.10.2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	68
5.11	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	69
5.11.1	PROTECCIÓN DE DATOS .....	69
5.11.2	CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	70
5.11.3	PERMISOS Y AUTORIZACIONES .....	70
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>71</b>
6.1	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES .....	72
6.1.1	DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	72
6.1.2	VALORES DE VITAMINA D Y PTH EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	73
6.1.3	ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR .....	74
6.1.4	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PRESIÓN ARTERIAL OBTENIDA MEDIANTE DETERMINACIÓN CLÍNICA Y MAPA.....	74
6.1.5	TRATAMIENTO HABITUAL DE LOS PACIENTES .....	78
6.1.6	VARIABLES ANALÍTICAS.....	79



6.1.7 ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO y ELECTROCARDIOGRÁFICO.....	80
6.2 DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN DE REDUCCIÓN NOCTURNA DE LA PRESIÓN ARTERIAL .....	81
6.2.1 RELACIÓN CON CONCENTRACIONES DE VITAMINA D.....	81
6.2.2 RELACIÓN CON CONCENTRACIONES DE PTH.....	82
6.3 ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA D Y LAS DIFERENTES VARIABLES.....	83
6.3.1 VARIABLES CUANTITATIVAS.....	83
6.3.1.1 CORRELACIONES	83
6.3.1.2 DIFERENCIA ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS	84
6.3.2 RIESGO CARDIOVASCULAR.....	91
6.3.3 VARIABLES CUALITATIVAS .....	91
6.3.4 ESTUDIO DE LAS VARIABLES SEGÚN CUARTILES DE VITAMINA D .....	93
6.4 ASOCIACIONES ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PTH Y LAS DIFERENTES VARIABLES.....	94
6.4.1 VARIABLES CUANTITATIVAS.....	94
6.4.1.1 CORRELACIONES	94
6.4.1.2 DIFERENCIA ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS	96
6.4.2 RIESGO CARDIOVASCULAR.....	100
6.4.3 VARIABLES CUALITATIVAS .....	100
6.4.4 ESTUDIO DE LAS VARIABLES SEGÚN CUARTILES DE PTH.....	102
6.5 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO AL DÉFICIT DE VITAMINA D Y SUJETOS CON CONCENTRACIONES NORMALES DE PTH Y VITAMINA D.....	103
6.6 COMPARACIÓN ENTRE DÉFICIT DE VITAMINA D CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y DÉFICIT DE VITAMINA D SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO .....	104

6.7	ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	106
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>107</b>
<b>8.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>123</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>125</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>127</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>158</b>
11.1	ANEXO 1: TABLAS SCORE PARA PAÍSES DE EUROPA DE BAJO RIESGO, ENTRE LOS QUE SE INCLUYE ESPAÑA .....	159
11.1.1	TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 0,8 mmol/l.....	159
11.1.2	TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 1,0 mmol/l.....	160
11.1.3	TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 1,4 mmol/l.....	161
11.1.4	TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 1,8 mmol/l.....	162
11.1.5	TABLAS CALIBRADAS PARA SU USO EN ESPAÑA.....	163
11.2	ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE .....	164
11.3	ANEXO 3: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ...	168
11.4	ANEXO 4: INFORME COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.....	169
11.5	ANEXO 5: INFORME APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN.....	170
11.6	ANEXO 6: COMUNICACIÓN DE RESULTADOS.....	171
11.6.1	CORRESPONDENCIA A REVISTAS INTERNACIONALES...	171
11.6.2	PÓSTERES Y COMUNICACIONES ORALES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES .....	179

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Portada de la tesis doctoral “The Rickets”, de Daniel Whistler, 1645.....	2
<b>Figura 2:</b> Conversión del 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D <sub>3</sub> por 280-310 nm de radiación ultravioleta, y el equilibrio dependiente de temperatura, entre la previtamina D <sub>3</sub> y la vitamina D <sub>3</sub> .....	4
<b>Figura 3:</b> Síntesis y metabolismo de la vitamina D .....	7
<b>Figura 4:</b> Síntesis y metabolismo de vitamina D. Efecto mineral-óseo .....	15
<b>Figura 5:</b> Acciones extraóseas de la vitamina D .....	17
<b>Figura 6:</b> Efectos extraóseos de la vitamina D .....	20
<b>Figura 7:</b> Variabilidad de la presión arterial en dos registros (a y b) expresada mediante DE y ARV .....	41
<b>Figura 8:</b> Efectos cardiovasculares de la activación del receptor de la vitamina D... ..	45
<b>Figura 9:</b> Diferencia entre la ARV sistólica 24 h (mm Hg) según concentraciones de PTH menores o mayores de 70 pg/m.....	99
<b>Figura 10:</b> Diferencia entre ARV sistólica diurna (mm Hg) según concentraciones de PTH menores o mayores de 70 pg/ml .....	99
<b>Figura 11:</b> Diferencia de ARV sistólica 24 h (mm Hg) según concentraciones de vitamina D menores o mayores de 20 ng/ml y de PTH menores o mayores de 70 pg/ml.....	105
<b>Figura 12:</b> Diferencia de ARV sistólica diurna (mm Hg) según concentraciones de vitamina D menores o mayores de 20 ng/ml y de PTH menores o mayores de 70 pg/ml.....	105

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Definiciones y clasificación de la presión arterial clínica (mm Hg) .....	24
<b>Tabla 2:</b> Umbrales de PA en mm Hg aceptados para definir hipertensión arterial en consulta y mediante monitorización ambulatoria de 24 horas .....	35
<b>Tabla 3:</b> Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y comorbilidades asociadas recogidos en las historias clínicas.....	72
<b>Tabla 4:</b> Prevalencia de la insuficiencia, deficiencia y déficit grave de vitamina D.....	73
<b>Tabla 5:</b> Concentración de vitamina D según la estación del año .....	73
<b>Tabla 6:</b> Prevalencia de hiperparatiroidismo en la muestra estudiada según concentraciones de vitamina D .....	74
<b>Tabla 7:</b> Prevalencia de la HTA según sus niveles.....	75
<b>Tabla 8:</b> Valores de presión arterial clínica y mediante MAPA y variabilidad de PA .....	76
<b>Tabla 9:</b> Distribución de pacientes según el patrón de reducción nocturna de la presión arterial.....	77
<b>Tabla 10:</b> Niveles medios de PA clínica y determinada mediante MAPA según distribución estacional .....	77
<b>Tabla 11:</b> Distribución del tratamiento antihipertensivo y suplementos de vitamina D/calcio al inicio del estudio .....	78
<b>Tabla 12:</b> Valores medios de variables analíticas.....	79
<b>Tabla 13:</b> Parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos.....	80
<b>Tabla 14:</b> Comparativas de patrones de reducción nocturna de presión arterial determinados mediante MAPA según concentraciones de vitamina D .....	81
<b>Tabla 15:</b> Comparativas de patrones de reducción nocturna de presión arterial determinados mediante MAPA según concentraciones de PTH.....	82
<b>Tabla 16:</b> Variables con asociación estadísticamente significativa con las concentraciones de vitamina D .....	83
<b>Tabla 17:</b> Correlaciones entre valores de PA clínica y MAPA con concentraciones de vitamina D .....	84
<b>Tabla 18:</b> Diferencia entre variables según concentraciones de vitamina D < o ≥ 20 ng/ml con relación estadísticamente significativa.....	85

<b>Tabla 19:</b> Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D < o $\geq$ 20 ng/ml .....	85
<b>Tabla 20:</b> Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D < o $\geq$ 30 ng/ml .....	86
<b>Tabla 21:</b> Diferencia entre variables según concentraciones de vitamina D < o $\geq$ 20 ng/ml con relación estadísticamente significativa .....	87
<b>Tabla 22:</b> Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y $\geq$ 30 ng/ml .....	88
<b>Tabla 23:</b> Diferencias estadísticamente significativas entre variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas comparando sujetos con déficit grave de vitamina D con aquellos con concentraciones > 30 ng/ml .....	89
<b>Tabla 24:</b> Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D < 12 ng/ml y $\geq$ 30 ng/ml .....	90
<b>Tabla 25:</b> Variables con diferencias significativas en la comparación entre cuartil superior e inferior de concentraciones de vitamina D .....	93
<b>Tabla 26:</b> Variables con asociación estadísticamente significativa con la concentración de PTH.....	94
<b>Tabla 27:</b> Variables de PA con asociación estadísticamente significativas con la concentración de PTH.....	95
<b>Tabla 28:</b> Correlaciones entre valores de PA clínica y MAPA con las concentraciones de PTH .....	96
<b>Tabla 29:</b> Diferencia entre variables según concentraciones de PTH < o $\geq$ 70 pg/ml con relación estadísticamente significativa.....	97
<b>Tabla 30:</b> Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de PTH < y $\geq$ 70 pg/ml.....	98
<b>Tabla 31:</b> Variables con diferencias significativas en la comparación entre cuartil superior e inferior de concentraciones de PTH.....	102
<b>Tabla 32:</b> Comparación de variables cuantitativas según concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y PTH $\geq$ 70 pg/ml con valores de vitamina D $\geq$ 20 ng/ml y PTH < 70 pg/ml .....	103
<b>Tabla 33:</b> Comparación de variables cuantitativas según concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y PTH < 70 pg/ml con valores de vitamina D < 20 ng/ml y PTH $\geq$ 70 pg/ml .....	104



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25-dihidroxitamina D
- 25(OH)D: 25-hidroxitamina D
- ABPM: *ambulatory blood pressure monitoring*
- AMPA: automedida de la presión arterial
- AMPc: adenosin monofosfato cíclico
- Anti-TPO: anti- peroxidasa
- APOA1: apolipoproteína A1
- ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina
- ARN: ácido ribonucleico
- ARP: actividad de renina plasmática
- ARV: *average real variability*
- AT II: angiotensina II
- BAX: *Bcl2 associated X protein*
- Bcl2: *B-cell lymphoma 2 protein*
- BP: *blood pressure*
- C/EBP $\beta$ : factor de transcripción que regula el crecimiento, la diferenciación y supresión de ciclina D
- CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- Cls.: células
- DBP: *D Binding Protein* (proteína transportadora de vitamina D)
- DE: desviación estándar
- DL: dislipemia
- DM: diabetes mellitus

- EBB: efecto de bata blanca
- ECG: electrocardiograma
- EE.UU.: Estados Unidos
- EGFR: *Estimated Glomerular Filtration Rate* (ratio de filtrado glomerular estimado)
- EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial
- EIM: espesor de la íntima-media
- ERC: enfermedad renal crónica
- FA: fibrilación auricular
- FG: filtrado glomerular
- FGF-23: *fibroblast growth factor-23* (factor de crecimiento de fibroblastos-23)
- GDNF: factor neurotrópico de la célula derivada de línea glía
- GMCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
- HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada
- HDL: *high density lipoprotein*
- HTA: hipertensión arterial
- HVI: hipertrofia del ventrículo izquierda
- IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IL-2: Interleucina 2
- ITB: índice tobillo-brazo
- LDL: *low density lipoprotein*
- LOD: lesión en órganos diana
- MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
- MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

- MeSH: *Medical Subject Headings*
- NF-KB: factor nuclear K
- NHANES III: *National Health and Nutrition Examination Survey III*
- PA: presión arterial
- PAA: presión arterial ambulatoria
- PAD: presión arterial diastólica
- PAM: presión arterial media
- PAS: presión arterial sistólica
- PCR: proteína C reactiva
- Pol II: polimerasa II
- PP: presión del pulso
- PTH: *parathyroid hormone* (hormona paratiroidea)
- PTHi: *parathyroid hormone intact* (hormona paratiroidea intacta)
- R. AT I: receptor angiotensina I
- RAA: renina-angiotensina-aldosterona
- RANKL: (Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$  B ligand)
- RI: rango intercuartílico
- RR: receptor de renina
- SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño
- SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*
- SPSS 17.0: (*Statistical Package For Social Sciences 17.0*)
- SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
- TGF- $\alpha$ : factor transformante de crecimiento  $\alpha$
- TGF- $\beta$ : factor transformante de crecimiento  $\beta$
- TSH: *thyroid-stimulating hormone* (hormona estimulante del tiroides)

- UV-B: ultravioleta B
- VDR: *vitamin D receptor* (receptor de vitamina D)
- VDR-RXR: *vitamin D receptor-retinoic acid receptor complex* (complejo receptor vitamin D- ácido retinoico)
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
- $\gamma$ -INF: Interferón gamma

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

Hypertension represents the main cardiovascular risk factor and it is the largest cause of worldwide mortality, accounting for 9.4 million deaths each year. Recent studies suggest that vitamin D, in addition to endocrine actions on phosphorus-calcium metabolism, exerts paracrine actions on the vascular system by activating specific receptors, modulating vascular smooth muscle function, endothelial function, and the renin-angiotensin-aldosterone system.

Despite the biological plausibility of the potential effects of vitamin D on the cardiovascular system, and the apparent link between hypovitaminosis D and an increase in cardiovascular risk suggested by numerous epidemiological studies, the absence of significant benefits in intervention studies evaluating the effect of vitamin D on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality raises the question of whether this relationship is causal.

Some studies that have tried to establish this relationship, are biased as data on vitamin levels were obtained from nutritional surveys. On the other hand, blood pressure assessment in some of these studies is based on measurements of blood pressure in the office or home self-administered referred by the patients themselves. It has also been hypothesized that there are other phosphorus-calcium metabolism factors related to vitamin D, involved in the pathogenesis of hypertension. In line with this, the links between parathyroid hormone (PTH) and arterial wall stiffness, pulse pressure and heart failure are interesting, as is the interplay between this hormone and the renin-angiotensin-aldosterone system.



Determination of serum levels of 25 hydroxycholecalciferol [25(OH)D] allows the assessment of vitamin D status of a subject. In addition, the determination of PTH helps us to know the true state of the phosphate-calcium metabolism of our patients. On the other hand, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), allows objective measurement of blood pressure during several determinations over 24 hours in the patient's usual environment and establishes mean values on the true blood pressure. In addition, ambulatory blood pressure correlates more closely with target organ damage and treatment changes compared to blood pressure measured at the clinic. Furthermore, it is possible to identify abnormal circadian patterns of blood pressure associated with an increased risk of developing cardiovascular events

The aim off this study is assessing the possible relationship between vitamin D deficiency [25(OH)D], PTH and blood pressure levels as determined by ABPM, in addition to different target organ damage markers as well as serum markers of vascular risk in the Vascular Risk Unit of the University Hospital of Guadalajara.

## **METHODS**

This is an observational, cross-sectional study analyzing the relationship between serum levels of vitamin D [25(OH)D] and PTH with blood pressure parameters determined by ABPM, as well as the degree of target organ damage in an outpatient cohort consecutively treated in a Hypertension and Vascular Risk Unit.

**RESULTS**

The prevalence of vitamin D deficiency (levels below 20 ng/ml) in our study population was greater than 50%, with insufficiency (levels below 30 ng/ml) close to 90%.

No statistically significant association was found between vitamin D levels and BP values determined by ABPM. There was a significant relationship with body mass index, TSH (thyroid stimulating hormone), triglycerides, PTH, weight, HDL (high density lipoprotein), HbA1c (glycosylated hemoglobin) and the electrocardiographic voltage determined by Sokolow RaVL.

PTH concentration was statistically associated with age, fibrinogen, uric acid, renal function, alkaline phosphatase, left atrial size, and different electrocardiographic voltage parameters of left ventricular hypertrophy in addition to pulse pressure and BP variability.

No significant seasonal differences were found between BP parameters determined by ABPM.

**CONCLUSIONS**

1. Hypovitaminosis D is very prevalent in the hypertensive patients studied. Serum vitamin D levels are not associated with altered blood pressure parameters determined by ABPM or nocturnal BP reduction patterns. There is a weak association with electrocardiographic signs of left ventricular growth but not with renal damage.

2. There is a direct correlation between serum parathyroid hormone concentration, pulse pressure and blood pressure variability determined by ABPM. Likewise, there is an association between its concentration with left ventricular growth electrocardiographic parameters more robust than those found with vitamin D.
3. Patients with hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency present increased blood pressure variability and reduced glomerular filtration, when compared to patients with hypovitaminosis D and normal PTH.
4. The discordance between the effects of hypovitaminosis D and that of secondary hyperparathyroidism on blood pressure assessed by ABPM, as well as on target organ damage suggest the importance of jointly evaluating the impact of both PTH and 25(OH)D levels on cardiovascular risk.

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal factor de riesgo cardiovascular y constituye por sí misma la mayor causa de mortalidad mundial produciendo 9,4 millones de muertes cada año. Estudios recientes sugieren que la vitamina D, además de acciones endocrinas sobre el metabolismo fosfocálcico, ejerce acciones paracrinas sobre el sistema vascular al activar receptores específicos, modulando la función del músculo liso vascular, la función endotelial y el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

A pesar de la plausibilidad biológica de los efectos potenciales de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular y del aparente vínculo entre la hipovitaminosis D y un aumento del riesgo cardiovascular sugerido por numerosos estudios epidemiológicos, la ausencia de beneficios significativos en estudios de intervención evaluando el efecto de la vitamina D sobre la reducción de morbimortalidad cardiovascular plantea la duda de si dicha relación es causal.

Algunos estudios que han tratado de establecer esta relación, presentan sesgos derivados de la obtención de datos sobre valores de vitamina D a partir de encuestas nutricionales. Por otra parte, las cifras de presión arterial (PA) en alguno de estos estudios se basan en medidas de la presión arterial en la consulta o automedida domiciliaria referidas por los propios pacientes. También se ha planteado la hipótesis de que existan otros factores del metabolismo fosfocálcico relacionados con la vitamina D, implicados en la patogenia de la HTA. En línea con lo anterior, resultan interesantes los vínculos entre hormona

paratiroidea (PTH) y rigidez de la pared arterial, presión del pulso (PP) e insuficiencia cardiaca, así como la interrelación de esta hormona con el eje renina-angiotensina-aldosterona.

La determinación de la concentración sérica de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] permite establecer el estado de vitamina D de un sujeto. Además, la determinación de PTH permite conocer mejor el metabolismo fosfocálcico de los pacientes. Por otro lado, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), permite conocer de forma objetiva las cifras de presión arterial durante varias determinaciones a lo largo de 24 horas en el medio habitual del paciente y establecer la media de la misma o verdadera presión arterial. Asimismo, la presión arterial ambulatoria se correlaciona más estrechamente con la lesión en órgano diana (LOD) y los cambios con el tratamiento que la presión arterial medida en la consulta. Además, la MAPA permite identificar patrones circadianos de PA anormales asociados a un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

En este trabajo se pretende evaluar la posible relación entre déficit de vitamina D [25(OH)D], la PTH la presión arterial determinada mediante MAPA y diferentes marcadores de LOD, en pacientes hipertensos seguidos en la consulta de Riesgo Vascular del Hospital Universitario de Guadalajara.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, transversal, que analiza la relación entre concentraciones séricas de vitamina D [25(OH)D] y PTH con parámetros de presión arterial determinados mediante MAPA y el grado de lesión en

órgano diana en una cohorte de pacientes ambulatorios atendidos de forma consecutiva en una Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.

## **RESULTADOS**

La prevalencia del déficit de vitamina D (valores inferiores a 20 ng/ml) en nuestra población estudiada fue mayor del 50%, siendo la insuficiencia (valores menores de 30 ng/ml) cercana al 90%.

No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D y las cifras de PA determinadas mediante MAPA. Sí se apreció una relación relevante con el índice de masa corporal (IMC), la TSH (hormona estimulante de la tiroides), triglicéridos, PTH (hormona paratiroidea), el peso, la HDL (*high density lipoprotein*), la HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicosilada) y el voltaje electrocardiográfico determinado mediante Sokolow RaVL.

La concentración de PTH se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, el fibrinógeno, el ácido úrico, la función renal, la fosfatasa alcalina, el tamaño auricular izquierdo y diferentes parámetros de voltaje electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) además de la presión del pulso (PP) y la variabilidad de la PA.

No se encontraron diferencias estacionales significativas entre los parámetros de PA determinados mediante MAPA.

**CONCLUSIONES**

1. La hipovitaminosis D es muy prevalente en los pacientes hipertensos estudiados. La concentración sérica de vitamina D no se asocia con alteración de los parámetros de presión arterial determinados mediante MAPA ni con patrones de reducción nocturna de la PA. Existe una débil asociación con signos electrocardiográficos de crecimiento del ventrículo izquierdo pero no con lesión renal.
2. Existe una correlación directa entre la concentración sérica de hormona paratiroidea y la presión del pulso y la variabilidad de la presión arterial determinados mediante MAPA. Asimismo, existe una asociación entre la concentración sérica de PTH y parámetros electrocardiográficos de crecimiento ventricular izquierdo, más robusta que la encontrada con vitamina D.
3. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D, presentan un aumento de la variabilidad de la presión arterial y un menor filtrado glomerular, cuando se comparan con pacientes con hipovitaminosis D y PTH normal.
4. La discordancia entre el efecto de la hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo secundario sobre la presión arterial determinada por MAPA y la lesión en órgano diana, sugiere la importancia de evaluar el impacto de la concentración de PTH sobre el riesgo cardiovascular, conjuntamente con la 25(OH)D.

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA VITAMINA D

Una de las primeras descripciones de los efectos del déficit de vitamina D sobre la salud se recoge en la tesis doctoral de Daniel Whistler en 1645, en la que se mencionan las manifestaciones del raquitismo.<sup>1,2</sup>

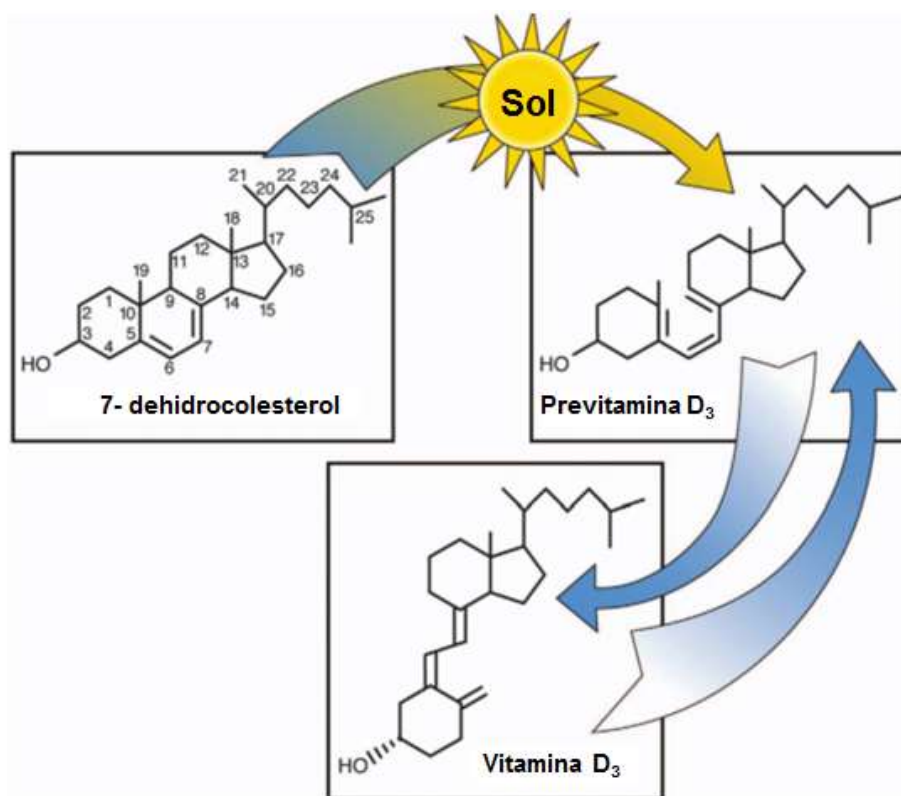


Figura 1: Portada de la tesis doctoral “The Rickets”, de Daniel Whistler, 1645 <sup>1</sup>

A pesar de que el raquitismo ha sido conocido durante siglos, su causa no fue descubierta hasta el siglo XIX.<sup>3</sup> En 1911, Funk fue el primero en indicar la posibilidad de que la existencia de una “amina vital” presente en los alimentos fuese necesaria para la supervivencia.<sup>4,5</sup>

El profesor Moulton Babcock y su ayudante, E.B. Hart, llevaron a cabo un experimento con vacas lecheras,<sup>6</sup> y concluyeron que podían existir factores alimentarios accesorios responsables de la salud y el bienestar de los animales de su estudio. Posteriormente, la observación de McCollum de que el aceite de hígado de bacalao mejoraba el raquitismo, le llevó a la conclusión de que existía un factor que curaba la enfermedad y al que denominó vitamina D,<sup>7</sup> designada con la letra D por ser alfabéticamente la cuarta vitamina descubierta. Posteriormente, Steenbock, estableció una conexión entre la exposición a la luz solar y la retención de calcio en estudios animales.<sup>8,9</sup>

La identificación de la estructura de la vitamina D no tuvo lugar hasta 1932 cuando, Askew *et al.*<sup>10</sup> fueron capaces de aislar vitamina D<sub>2</sub> tras exponer el ergosterol a la luz solar. En 1935, Windaus<sup>11</sup> consiguió aislar el precursor de vitamina D denominado 7-dehidrocolesterol y en 1937 la vitamina D<sub>3</sub> fue identificada por Windaus y Bock.<sup>12,13</sup> Posteriormente, Holick *et al.* demostraron la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> en la piel tras la exposición a radiación ultravioleta<sup>14</sup>(figura 2).



**Figura 2: Conversión del 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D<sub>3</sub> por 280-310 nm de radiación ultravioleta, y el equilibrio dependiente de temperatura, entre la previtamina D<sub>3</sub> y la vitamina D<sub>3</sub> (adaptada de DeLuca, 2014) <sup>5</sup>**

En 1981, Robert Scragg planteó la hipótesis de que el aumento de incidencia de enfermedades cardiovasculares durante el invierno podía ser consecuencia de una disminución de exposición a radiación ultravioleta-B (UV-B) y el correspondiente descenso de las concentraciones de vitamina D en el organismo durante esta estación.<sup>15</sup>

Posteriormente, Robert Simpson, en 1983, descubrió la presencia del receptor de vitamina D (VDR) en el corazón de la rata, lo que promovió la investigación sobre la posible relación entre déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular.<sup>16</sup> Durante las últimas décadas numerosos estudios han tratado de demostrar los efectos de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular.<sup>17-22</sup>

## **1.2 GENERALIDADES**

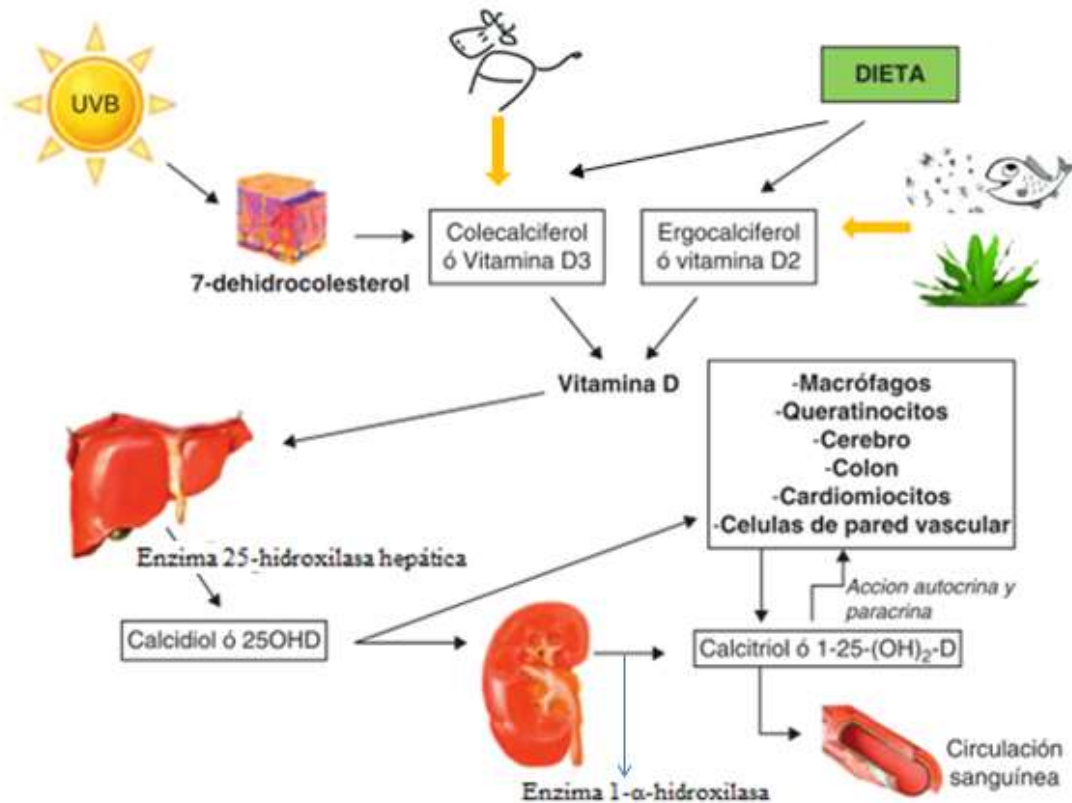
La vitamina D, que a principios del siglo XX fue identificada como una vitamina, es considerada actualmente una prohormona. Esta vitamina consiste en un conjunto de esteroides liposolubles con dos formas predominantes, la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y la D<sub>3</sub> (colecalfiferol). La vitamina D<sub>2</sub> es sintetizada en invertebrados y plantas tras su exposición a la luz ultravioleta (UV). La vitamina D<sub>3</sub> se encuentra de manera natural en algunos alimentos (fundamentalmente, algunos pescados, leche y huevos) y también se sintetiza de manera endógena en el cuerpo humano a través de la piel, cuando el 7-dehidrocolesterol, o provitamina D, es expuesto a la luz UV-B de una longitud de onda entre 270 y 300 nm, produciendo la previtamina D<sub>3</sub> que por un proceso dependiente de calor se transforma en vitamina D<sub>3</sub>. Aparte de la síntesis cutánea, la vitamina D<sub>3</sub> puede obtenerse a través de la ingesta de suplementos farmacológicos. La exposición solar excesiva degrada la previtamina D<sub>3</sub> y la vitamina D<sub>3</sub> en metabolitos inactivos.<sup>23</sup>

La vitamina D exógena es inactiva y requiere de dos reacciones de hidroxilación en el organismo para su activación, como se muestra en la figura 3. La primera sucede en el hígado, donde se produce la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], que es la principal forma circulante en sangre, por acción de la enzima 25-hidroxilasa (citocromo P450 2R1: CYP2R1). La segunda hidroxilación tiene lugar en el riñón, donde se convierte en 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] o calcitriol, por efecto de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1), que es la forma biológicamente activa de la vitamina.<sup>24</sup> Sin embargo, el valor que mejor refleja el estado de la concentración de vitamina D en el organismo es el de la 25(OH)D en sangre, debido a su mayor

vida media y a que su valor es el que más se aproxima a la medida de vitamina D obtenida por la ingesta, por la exposición solar y tras la transformación hepática de sus depósitos grasos. Por ello, es la que comúnmente se denomina como vitamina D.<sup>17,18</sup>

La síntesis renal de calcitriol está controlada por la hormona paratiroidea (PTH), que estimula su formación, y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (*fibroblast growth factor-23*: FGF23), que, a su vez, la inhibe. La vitamina D es responsable de la regulación de la homeostasis del calcio y del fósforo. Las concentraciones séricas reducidas de fósforo incrementan la síntesis de calcitriol y al contrario, los valores elevados de fósforo, inhiben su formación.<sup>23</sup>

Además de las previamente mencionadas, otra hidroxilación más tiene lugar en el riñón, mediante la enzima 24-hidroxilasa a través del CYP24A1, si bien produce metabolitos, como el ácido calcitroico, sin aparente actividad biológica y que se excretarán por la bilis.<sup>25</sup>



**Figura 3: Síntesis y metabolismo de la vitamina D (adaptada de Moyano-Peregrin, et al., 2011)**<sup>26,27</sup>

Por su naturaleza liposoluble, la vitamina D de la dieta (vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>) es absorbida con otras grasas en el intestino delgado. La absorción eficaz de la vitamina D depende de la presencia de grasas en la luz intestinal, lo que activará la excreción de ácidos biliares y lipasa pancreática. De esta forma se inicia la emulsión de los lípidos y se hidrolizan los triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos libres respectivamente. La vitamina D se une a otros lípidos como el colesterol, los triglicéridos y las lipoproteínas, en forma de quilomicrones, siendo de este modo transportada a través del sistema linfático hasta el torrente circulatorio.<sup>23</sup>

Parte de la vitamina D puede almacenarse en el tejido adiposo por su naturaleza hidrofóbica, aunque la regulación de los mecanismos fisiológicos

exactos de acumulación y movilización de la misma son aún desconocidos. Para conseguir cierta hidrosolubilidad, la vitamina D que circula en sangre lo hace unida a una proteína transportadora (*D Binding Protein*: DBP) que la transporta hasta el hígado, donde sufre la primera hidroxilación.<sup>17</sup>

Las acciones biológicas del calcitriol dependen de la regulación de su expresión génica a nivel de la transcripción y están mediadas por la unión del calcitriol al receptor de vitamina D (*Vitamin D receptor*: VDR) que está localizado en el núcleo de las células de los órganos diana.<sup>25,28</sup>

El déficit de vitamina D conduce a la hipocalcemia, miopatía, osteomalacia en adultos y raquitismo en niños. Además de estas funciones bien conocidas de la vitamina D, la presencia de VDR en otros tejidos del organismo diferentes al hueso, orienta a que el calcitriol pudiera tener un papel relevante más allá del metabolismo óseo, como la proliferación y diferenciación celular y la apoptosis.<sup>25,29,30</sup>

Las acciones extraóseas del calcitriol plantean, por tanto, la hipótesis de que la vitamina D pudiera desempeñar un papel en la prevención o el tratamiento del cáncer,<sup>31</sup> desarrollo de enfermedades autoinmunes incluida la diabetes tipo 1, enfermedades infecciosas y cardiovasculares.<sup>32</sup> Existen evidencias recientes que sugieren que el control que ejerce esta vitamina sobre la secreción de hormona paratiroidea (PTH), podría influir sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y la regulación del sistema inmune, suscitando la hipótesis de que podría tratarse de un potencial factor de riesgo cardiovascular.<sup>33-35</sup>

### 1.3 DEFICIENCIA / INSUFICIENCIA DE VITAMINA D

Como se mencionó previamente, la concentración sérica de 25(OH)D representa el mejor indicador del estado general de la vitamina D en nuestro organismo.<sup>18,36</sup> La definición de deficiencia o insuficiencia de vitamina D depende de la concentración que se considere como normal. Actualmente, se considera normal una concentración de vitamina D, entre 30 y 76 ng por mililitro (75 a 190 nmol/L).<sup>17</sup> No obstante, conviene señalar que existen controversias sobre el límite inferior de la normalidad. En este sentido, basándose en que en el 99% de sujetos una concentración de 20 ng/ml de 25(OH)D permite alcanzar una mineralización ósea adecuada, el Instituto de Medicina de Estados Unidos estableció este valor como límite inferior de la normalidad.<sup>37,38</sup> Sin embargo, diversos autores sugieren que esta concentración debe situarse en 30 ng/ml. Así, Priemel *et al.* encontraron que no existía acumulación patológica de osteoide en las personas con concentraciones de vitamina D mayores de 30 ng/ml, y que el 21% de los sujetos con valores de vitamina D entre 20 y 30 ng/ml, presentaban alteraciones en la mineralización ósea.<sup>38</sup>

En esta línea, otros estudios indican que la concentración de PTH aumenta cuando la de 25(OH)D desciende por debajo de 30 ng/ml.<sup>17,39</sup> Asimismo, la concentración de 25-hidroxivitamina D está inversamente relacionada con la de PTH hasta que se sitúa entre 30 y 40 ng/ml, valores a partir de los cuales la PTH comienza a estabilizarse.<sup>17</sup> Además, se ha sugerido que la absorción activa intestinal de calcio es óptima cuando la 25(OH)D se sitúa al menos en 30 ng/ml y que el transporte intestinal del calcio aumenta desde un 45% hasta un 65% en las mujeres cuando la concentración de 25-hidroxivitamina D aumenta de 20 a 32 ng/ml.<sup>40,41</sup> En el anciano se considera



que los valores óptimos de vitamina D que pueden prevenir caídas y fracturas se aproximan también a los 30 ng/ml.<sup>42</sup>

Sin embargo, es preciso señalar que la relación entre PTH y 25-hidroxivitamina D no es lineal, existiendo importantes variaciones en la concentración de PTH cuando la de vitamina D se encuentra entre 20 y 30 ng/ml. Además, no hay un claro umbral de la concentración de 25(OH)D a partir del cual aumentan los valores de PTH.<sup>39</sup>

Por lo anteriormente descrito, no se puede asegurar que una concentración sérica de vitamina D de 20 ng/ml garantice una correcta homeostasis del calcio y metabolismo óseo. En la actualidad, se considera que concentraciones de 25(OH)D entre 20 y 29 ng/ml representan insuficiencia de vitamina D,<sup>17</sup> y cifras inferiores a 20 ng/ml, deficiencia.<sup>18</sup> Por este motivo, diversos autores sugieren que la concentración óptima de 25(OH)D debe ser superior a 30 ng/ml.<sup>43</sup>

## **1.4 PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D**

La insuficiencia y el déficit de vitamina D son muy prevalentes en la actualidad. Se estima que aproximadamente entre el 24 y el 70% de la población mundial lo padece, según distintas áreas y poblaciones.<sup>43</sup> En Estados Unidos y en Europa se calcula que aproximadamente entre el 40 y el 100% de los ancianos y el 50% de los jóvenes y niños sanos presenta valores de vitamina D inferiores a la normalidad.<sup>44,45</sup> Asimismo, más del 50% de las mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento para la osteoporosis presenta valores subóptimos de 25(OH)D.<sup>46</sup>

En España el déficit de vitamina D es también muy prevalente, a pesar de tener una climatología propicia para que se pudiera producir una adecuada síntesis por exposición solar. En nuestro país los valores de vitamina D son semejantes o incluso inferiores a los descritos en Europa central o Escandinavia.<sup>24</sup> Se calcula que, aproximadamente, más de un 70% de la población joven española presenta insuficiencia de vitamina D, siendo el porcentaje de deficiencia cercano al 30%.<sup>47</sup> Algunos estudios estiman que más del 80% de las personas mayores de 65 años presenta insuficiencia vitamínica y que alrededor del 35% presenta deficiencia de la misma.<sup>48</sup>

Esta hipovitaminosis pandémica puede ser debida al estilo de vida del ser humano, con menos actividades realizadas al aire libre, o bien a factores ambientales, como la contaminación atmosférica, lo que reduciría la exposición solar y con ello la síntesis cutánea de la 25(OH)D.<sup>22</sup> Es bien conocido que la prevalencia del déficit de vitamina D aumenta de manera proporcional a la distancia al ecuador debido al aumento del filtro atmosférico para la radiación

UV-B y por la incidencia más oblicua de los rayos solares en mayores latitudes.<sup>45</sup>

Paradójicamente, el déficit de vitamina D es frecuente incluso las áreas más soleadas, sobre todo en poblaciones que llevan la gran parte de la piel cubierta o protegida del sol. En poblaciones como Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Turquía, la India o en el Líbano entre el 30 y el 50% de los niños y adultos tienen concentraciones de vitamina D inferiores a 20 ng por mililitro.<sup>17</sup>

La hipovitaminosis que se presenta en la población de nuestro país y en otros países mediterráneos, se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. Por otro lado, conviene señalar que la mayor parte de la península ibérica está por encima del paralelo 35° Norte, de manera que la inclinación de los rayos solares reduce la síntesis de vitamina D en los meses de invierno y primavera.<sup>24</sup>

También los grupos étnicos con la piel oscura requieren de manera proporcional mayor exposición solar para sintetizar cantidades similares de vitamina D en comparación con grupos con una coloración más clara de piel.<sup>49</sup> No obstante, el hecho de que las personas de raza negra presenten en general menores concentraciones de vitamina D no implica una disminución proporcional en el índice de masa ósea.<sup>50,51</sup>

Esta aparente paradoja se explica, en parte, por la presencia de numerosos polimorfismos genéticos de la proteína transportadora de vitamina D, que aumentan la afinidad por dicha vitamina, facilitando su transporte al

hígado y su posterior hidroxilación,<sup>50</sup> compensando una concentración sérica aparentemente subóptima. En línea con lo anterior, en sujetos pertenecientes a determinados grupos étnicos como negros e hispanos, estos polimorfismos determinan que, en paralelo a la reducción de concentraciones séricas de 25(OH)D, se produzca una disminución de la proteína transportadora de dicha forma de vitamina D, lo que genera valores de la denominada 25(OH)D biodisponible similar a la de sujetos con concentraciones circulantes de 25(OH)D normales.<sup>50,51</sup> En relación con estos datos, se ha señalado que la concentración de vitamina D biodisponible no difiere entre mujeres de raza blanca comparado con las de raza negra, pese a que estas últimas presentan menores concentraciones de 25(OH)D totales.<sup>52</sup> Por todo ello, se ha sugerido que en sujetos de determinados orígenes étnicos las concentraciones de 25(OH)D biodisponible, y no las de 25(OH)D total, son las predictoras de densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.<sup>53</sup>

A lo previamente descrito se añade que la obesidad, con el secuestro de vitamina D en el tejido adiposo, el uso extendido de protección solar y la longevidad poblacional, facilitan el déficit de vitamina D en nuestro medio.<sup>45</sup>

## 1.5 EFECTOS DE LA VITAMINA D

### 1.5.1 METABOLISMO ÓSEO

El principal efecto de la forma activa de la vitamina D es la estimulación de la absorción intestinal de calcio (en duodeno y yeyuno), manteniendo su concentración y la del fósforo en sangre,<sup>54,55</sup> para asegurar la mineralización ósea.<sup>37</sup> Además, el calcio sérico es importante para la neurotransmisión, la unión neuromuscular, la vasodilatación y para el funcionamiento hormonal.<sup>37</sup> En ausencia de vitamina D, sólo se absorbe a nivel intestinal entre un 10 y un 30% del calcio ingerido, y alrededor de un 60% del fósforo.<sup>55</sup>

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D incrementa la absorción intestinal de calcio gracias a su interacción con el complejo del receptor de vitamina D y el receptor de ácido retinoico (*vitamin D receptor-retinoic acid receptor complex: VDR-RXR*).<sup>17</sup> La unión de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D con el VDR aumenta la eficacia de la absorción intestinal de calcio en un 30-40% y la de fósforo, que alcanza hasta un 80%.<sup>56</sup>

Otro mecanismo por el que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D regula la concentración sérica de calcio es mediante su unión al receptor en los osteoblastos, lo que provoca un aumento en la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear KB, conocido como RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor K B ligand*). La posterior unión a su receptor en los preosteoclastos (RANK), induce su conversión a células maduras. Estas células extraen calcio y fósforo del hueso manteniendo su equilibrio sérico, lo que facilita la mineralización ósea, en un proceso mediado por la PTH<sup>17</sup> (figura 4).

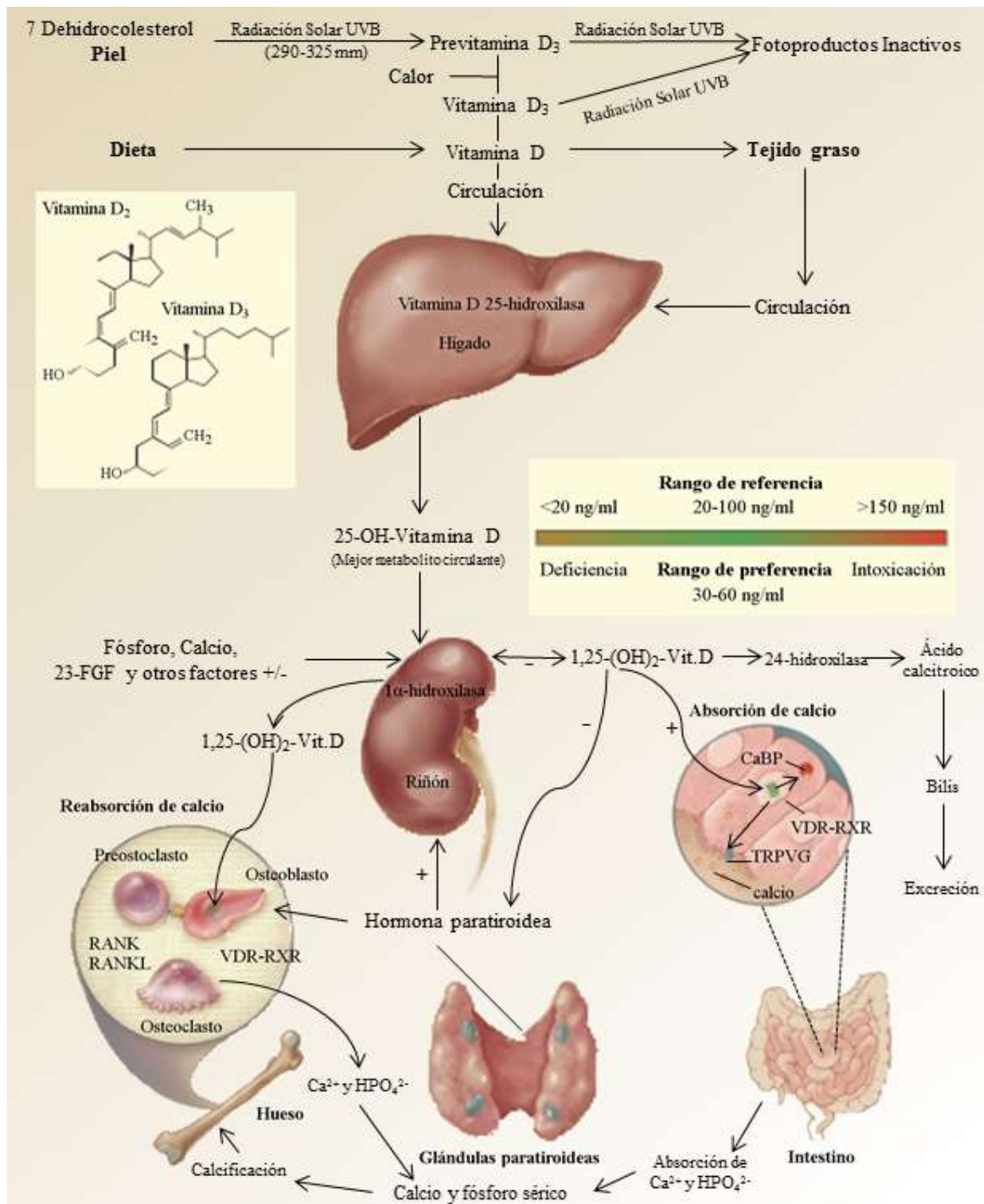


Figura 4: Síntesis y metabolismo de vitamina D. Efecto mineral-óseo (adaptada de Holick, 2007) <sup>17</sup>

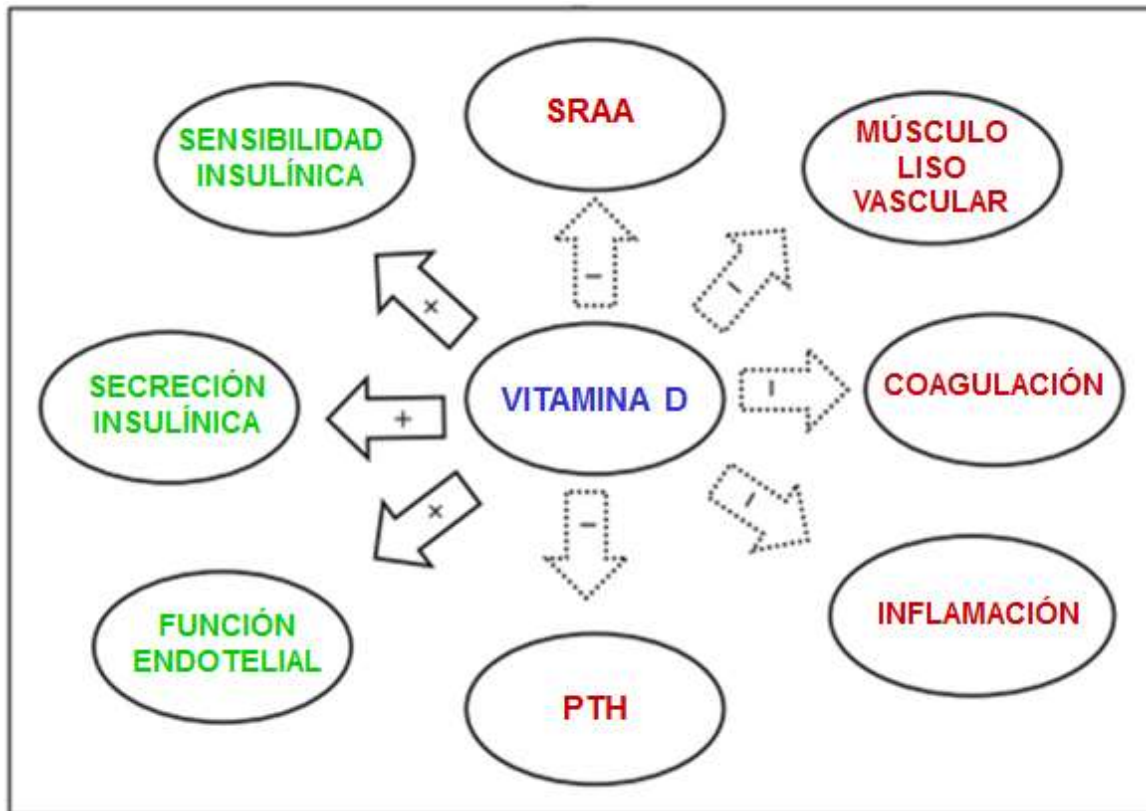
Entre las consecuencias del déficit de vitamina D cabe citar el hiperparatiroidismo secundario y la pérdida de masa ósea, lo que conduce a osteoporosis, fracturas y defectos de mineralización que pueden progresar a

largo plazo a osteomalacia.<sup>57</sup> Además, la vitamina D resulta fundamental para el correcto funcionamiento muscular y para la prevención de caídas.<sup>58</sup>

### 1.5.2 EFECTOS EXTRAÓSEOS DE LA VITAMINA D

La presencia del receptor de vitamina D en diferentes órganos como el cerebro, próstata, mama y colon, así como en algunas células del sistema inmune, junto a su respuesta a la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ,<sup>17</sup> ha planteado la hipótesis de que esta vitamina ejerza importantes efectos extraóseos (figura 5).

La plausibilidad biológica del papel de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular se sustenta en la presencia de receptores de vitamina D en diferentes tipos celulares como miocitos, cardiomiocitos, células endoteliales, neuronales y del sistema inmune, entre otros.<sup>59,60</sup> Esta hipótesis se ve reforzada ante el hecho de que algunas de estas células y tejidos mencionados, expresan la enzima 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa, implicada en la activación de la vitamina D.<sup>17,56,61,62</sup>



**Figura 5: Acciones extraóseas de la vitamina D (adaptada de van der Schueren, 2012)** <sup>63</sup>

De un modo directo o indirecto, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  controla más de 200 genes, incluyendo genes fundamentales en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, en la apoptosis y en la angiogénesis,<sup>55,61</sup> disminuyendo la proliferación celular de células cancerígenas y favoreciendo su diferenciación final.<sup>61,64</sup>

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  es también un potente inmunomodulador.<sup>55,56</sup> El contacto de los monocitos o los macrófagos con un lipopolisacárido o con *Mycobacterium tuberculosis* provoca una sobreexpresión de los genes responsables del receptor de vitamina D y de la 25-hidroxivitamina D-1- $\alpha$ -hidroxilasa. Asimismo, el aumento de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , estimula la síntesis de



catelicidina por estas células, un péptido antimicrobiano capaz de destruir a *M. tuberculosis* así como otros microorganismos.<sup>65</sup>

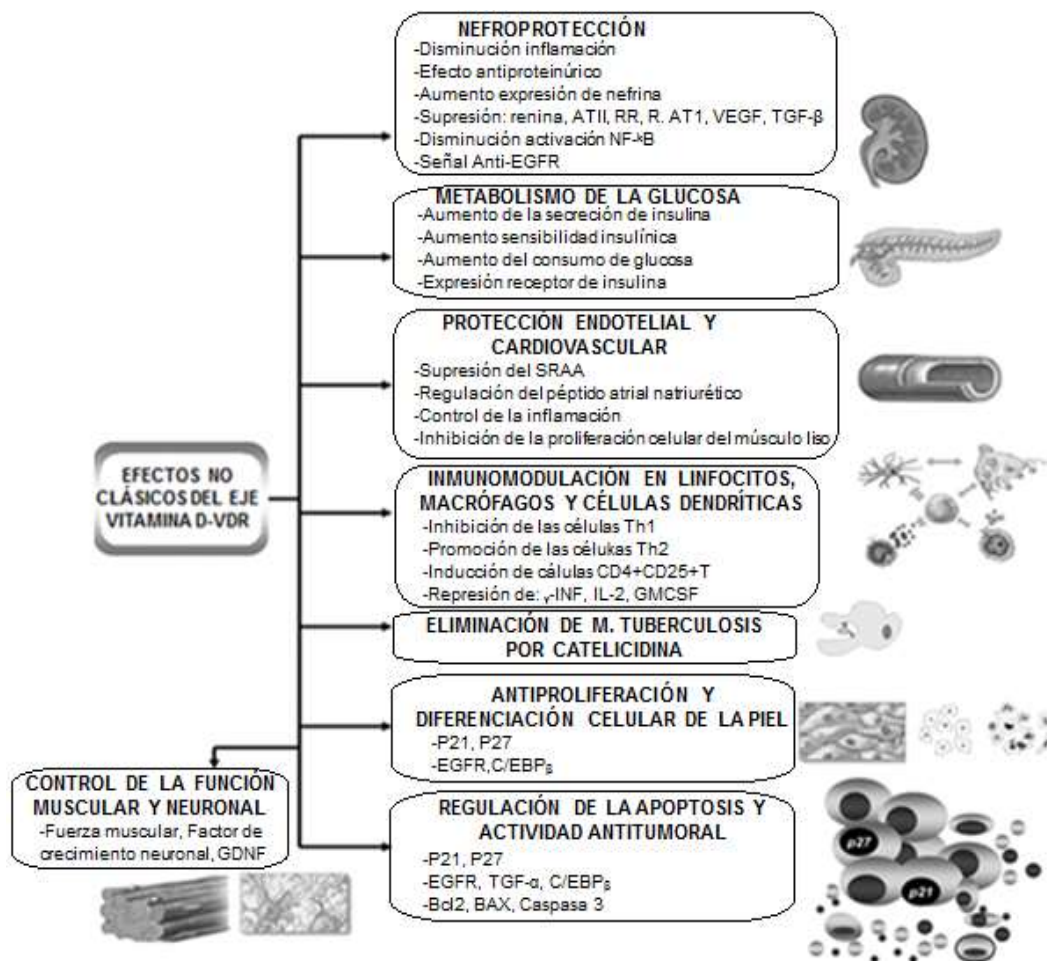
Existen numerosas evidencias epidemiológicas que vinculan la hipovitaminosis D asociada a una menor exposición solar con el riesgo de desarrollar neoplasias.<sup>66</sup> En este sentido, los sujetos que residen en poblaciones situadas en latitudes altas, con una menor exposición solar, presentan una mayor incidencia de linfoma de Hodgkin, cáncer de colon, páncreas, próstata, ovario, o mama comparado con los individuos de latitudes menores,<sup>67,68</sup> Además, varios estudios indican que concentraciones de vitamina D inferiores a 20 ng/ml están asociados con mayor de mortalidad.<sup>68-72</sup> También se ha descrito que el déficit de vitamina D debido a una menor exposición solar puede estar relacionado con determinadas enfermedades de base autoinmune como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple.<sup>73,74</sup> En este sentido, se ha observado que los sujetos que viven en latitudes por debajo de 35° reduce el riesgo de padecer esclerosis múltiple hasta en un 50%.<sup>73,74</sup> También se ha asociado el déficit de vitamina D con un aumento de incidencia de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión.<sup>17</sup>

En relación con la diabetes, se ha descrito que el aporte de vitamina D a niños reduce el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1, y que en mujeres embarazadas previene la formación de anticuerpos antiislotes pancreáticos en su descendencia.<sup>75</sup> Asimismo, mantener concentraciones normales de vitamina D parece disminuir la proteinuria en diabéticos,<sup>76</sup> y la activación del VDR con el análogo sintético de vitamina D, paricalcitol, reduce la albuminuria en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2.<sup>77</sup> Por otro lado, el déficit de vitamina D parece aumentar el riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes diabéticos.<sup>78</sup>

La enfermedad renal crónica (ERC) se debe a una disfunción progresiva del riñón caracterizada por una disminución en la tasa de filtrado glomerular (FG), además de disfunción endocrina, calcificación de tejidos blandos, y alteración del metabolismo mineral-óseo.<sup>79,80</sup> El déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario son muy prevalentes en la enfermedad renal crónica,<sup>81</sup> y se ha descrito que contribuyen de un modo directo a la progresión de la enfermedad y al aumento de riesgo cardiovascular y a la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.<sup>82,83</sup> El aporte de suplementos de vitamina D en pacientes con ERC disminuye la proteinuria, además de la resistencia insulínica y la presión arterial aunque se necesitan estudios de intervención ya que la evidencia aún es algo controvertida.<sup>76,83</sup>

La figura 6 esquematiza la influencia de la vitamina D en diferentes tejidos.



**Figura 6: Efectos extraóseos de la vitamina D (adaptada de Rojas-Rivera, 2010)** <sup>84</sup>

AT II: angiotensina II; BAX: *Bcl2 associated X protein*; Bcl2: *B-cell lymphoma 2 protein*; C/EBP $\beta$ : factor de transcripción que regula el crecimiento, la diferenciación y supresión de ciclina D1; EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial;  $\gamma$ -INF: Interferón gamma; P21 y P27: genes que controlan la proliferación celular; GDNF: factor neurotrópico de la célula derivada de línea glial; GMCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL-2: Interleucina 2; NF-KB: factor nuclear K; R. AT I: receptor angiotensina I; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; RR: receptor de renina, TGF- $\alpha$ : factor de crecimiento transformante  $\alpha$ ; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Diferentes trabajos han encontrado una asociación entre el déficit de vitamina D y la enfermedad coronaria.<sup>19,85</sup> Los mecanismos biológicos plausibles que podrían explicar esta relación pasan por el efecto de la vitamina

D sobre la reducción de la inflamación, la modulación del remodelado cardiovascular y también por la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA),<sup>34,60,63</sup> junto con su posible asociación con el aumento de masa ventricular y disfunción diastólica.<sup>86</sup>

Resulta interesante que, como ocurre con el déficit de vitamina D, la incidencia de enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión arterial también aumenta de manera proporcional con la distancia al ecuador.<sup>45</sup> Asimismo, diversos estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre una escasa exposición solar y niveles de presión arterial más elevados.<sup>87</sup> En este sentido, algunos trabajos han sugerido que el déficit de vitamina D podría constituir un nuevo factor de riesgo cardiovascular,<sup>20,60,88</sup> basándose en la aparente asociación entre su déficit y la mortalidad de origen cardiovascular.<sup>89,90</sup> La asociación del déficit de vitamina D y el riesgo cardiovascular, más en concreto con la HTA, se comentará más adelante en este trabajo.

## **1.6 HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

### **1.6.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

La HTA representa el principal factor de riesgo cardiovascular y constituye por sí misma la mayor causa de mortalidad mundial produciendo 9,4 millones de muertes cada año.<sup>91,92</sup> Este efecto está mediado sobre todo por su contribución al desarrollo de cardiopatía isquémica e ictus, si bien también se ha relacionado con insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica e insuficiencia renal, que presentan las principales causas de muerte en nuestro medio.<sup>93-95</sup>

En España 1 de cada 2 muertes de causa cardiovascular en pacientes de edades medias está relacionada con la HTA, siendo ésta la principal causa atribuible hasta en el 90% de los casos, incluso en pacientes con edades superiores a los 80 años.<sup>96-98</sup>

La alta prevalencia del aumento de la presión arterial junto con la demostración en numerosos ensayos clínicos aleatorizados de que su control reduce la morbimortalidad cardiovascular asociada a ésta, hace que la HTA represente el factor de riesgo cardiovascular prevenible más importante.<sup>99</sup>

### **1.6.2 PREVALENCIA Y GRADO DE CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ESPAÑA**

En España la prevalencia de la HTA en adultos es de aproximadamente un 35%, llegando al 44% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años, estimándose que afecta a cerca de 10 millones de personas.<sup>100-102</sup> Además,

casi otro 35% de la población presenta una PA normal-alta, situación que también conlleva riesgo cardiovascular y mortalidad relacionada, además del riesgo de progresión a grados de PA más elevados. El grado de conocimiento y de tratamiento farmacológico de la HTA en la población general de España es relativamente elevado, pero el control se sitúa en cifras inferiores al 40%.<sup>101</sup>

### **1.6.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN**

Aunque la distribución de la PA en la población y su relación con el riesgo cardiovascular son continuas, la práctica asistencial y la toma individualizada de decisiones requieren una definición operativa.<sup>100</sup> En este sentido, la HTA se define por la presencia mantenida de cifras de PA sistólica (PAS) iguales o superiores a 140 mm Hg; PA diastólica (PAD) de 90 mm Hg o superior, o ambas basándose en las evidencias a partir de ensayos clínicos aleatorizados que mostraron que los pacientes con cifras de PA superiores se benefician de su reducción.<sup>98</sup> No obstante, cifras inferiores a dichos límites no indican necesariamente ausencia de riesgo, y en determinados casos puede ser preciso el tratamiento antihipertensivo en personas con cifras por debajo de 140/90 mm Hg.<sup>100</sup> De hecho, se estima que la mitad de la carga de enfermedad atribuida a un aumento de presión arterial (PA) se relaciona con niveles inferiores al punto de corte que, arbitrariamente, define la HTA.<sup>92</sup> La relación continua entre PA y eventos cardiovasculares queda reflejada en la clasificación actual de HTA según la Sociedad Europea basada en los niveles de PA (tabla 1).

Tabla 1: Definiciones y clasificación de la presión arterial clínica (mm Hg) <sup>98,100</sup>

Categoría	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)
Óptima	< 120	Y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Límite alto de la normalidad	130-139	y/o	85-89
Hipertensión arterial grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión arterial grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión arterial grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	Y	< 90

Las complicaciones vasculares asociadas a la HTA descritas previamente, están relacionadas tanto con la PAS como con la PAD. A partir de los 55 años de edad la relación es mucho más estrecha con la PAS, probablemente por el aumento de la rigidez de las paredes arteriales, lo que provoca un importante aumento de la diferencia entre PAS y PAD o presión del pulso (PP). Este hecho se asocia un aumento del riesgo cardiovascular aunque no se ha podido definir con exactitud una cifra de PP que establezca el límite entre normalidad y enfermedad.<sup>100</sup>

## 1.7 LESIÓN EN ÓRGANO DIANA/BIOMARCADORES DE RIESGO VASCULAR

La lesión orgánica subclínica representa un determinante importante de riesgo cardiovascular global, clave para el estudio de la etapa inicial o intermedia en el espectro continuo de la vasculopatía por HTA. Es por ello fundamental la búsqueda exhaustiva de signos de posible afectación orgánica, que permita el inicio temprano de medidas terapéuticas en los pacientes.

Actualmente existen numerosas pruebas que permiten identificar la lesión orgánica subclínica y el consecuente riesgo cardiovascular en pacientes con y sin hipertensión arterial.<sup>98</sup>

### 1.7.1 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA LESIÓN ORGÁNICA

#### 1.7.1.1 CORAZÓN

##### 1.7.1.1.1 ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma (ECG) debe formar parte de la evaluación sistemática de los pacientes hipertensos. Aunque la sensibilidad para la detección de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es baja,<sup>103</sup> el incremento de masa ventricular detectado por el índice de Sokolow-Lyon ( $SV1 + RV5 > 35$  mm o 3,5 mV), por el índice modificado de Sokolow-Lyon (Mayor onda S + Mayor onda R < 3,5 mV), RaVL > 1,1 mV o por el producto de voltaje por duración del QRS de Cornell ( $> 244$  mV\*ms) constituye un factor predictivo independiente de los episodios cardiovasculares y representa un marcador de lesión cardíaca.<sup>98,104</sup> Además, la regresión de la HVI mediante tratamiento antihipertensivo predice la reducción del riesgo vascular, al menos en los mayores de 55 años de edad.<sup>105</sup>

##### 1.7.1.1.2 ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es una técnica más sensible que la electrocardiografía para el diagnóstico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la predicción del riesgo cardiovascular.<sup>98</sup> La hipertrofia concéntrica y excéntrica junto al remodelado concéntrico predicen una mayor incidencia de



enfermedad cardiovascular, aunque se ha comprobado de manera sistemática que la hipertrofia concéntrica es la situación que incrementa de una forma más notable el riesgo.<sup>106</sup>

La ecocardiografía permite además evaluar la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos. Existe relación entre la HTA y alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, globalmente definidas como disfunción diastólica. Estas determinaciones son de gran interés ya que se reconoce que cerca de 50% de la insuficiencia cardíaca puede explicarse por disfunción diastólica con un deterioro escaso o nulo de la función sistólica.<sup>107</sup> También mediante la ecocardiografía se determina la fracción de eyección, así como el acortamiento fraccional endocárdico y de la porción media de la pared, que tienen valor predictivo de episodios cardiovasculares.<sup>98</sup>

Finalmente, es preciso señalar que mediante esta técnica diagnóstica se puede analizar la presencia y grado de dilatación de la aurícula izquierda, relacionada de manera directa con el riesgo de desarrollar fibrilación auricular (FA), enfermedad cardiovascular y muerte.<sup>108</sup>

### **1.7.1.2 SISTEMA VASCULAR**

#### **1.7.1.2.1 ECOGRAFÍA DOPPLER DE ARTERIAS CARÓTIDAS**

Se dispone de varias pruebas de cribado incruentas para identificar la estructura y función anormal de las arterias de gran calibre en la hipertensión arterial. Se ha comprobado que la exploración ecográfica de las arterias carótidas con determinación del espesor de la íntima-media (EIM) o la

presencia de placas de ateroma predicen la aparición de ictus e infartos de miocardio.<sup>109,110</sup>

Hay evidencias de que, en los hipertensos sin tratamiento y sin lesión de órganos vulnerables en exploraciones sistemáticas, estas alteraciones son frecuentes y, por tanto, la exploración ecográfica de la carótida detecta a menudo lesión vascular y hace que la estratificación del riesgo sea más exacta.<sup>111</sup>

### **1.7.1.2.2 VELOCIDAD DE LA ONDA DEL PULSO**

La rigidez de las grandes arterias y el fenómeno de reflexión de onda han sido considerados como los determinantes fisiopatológicos más importantes de la hipertensión sistólica aislada y la presión del pulso que aumenta con la edad. La velocidad de la onda del pulso carótida-femoral es el patrón oro para medir la rigidez aórtica.<sup>112</sup>

### **1.7.1.2.3 ÍNDICE TOBILLO-BRAZO**

El índice tobillo-brazo (ITB) representa el cociente entre la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) y la PAS más alta de cualquiera de las arterias braquiales.<sup>113</sup> Un ITB bajo ( $< 0,9$ ) indica enfermedad arterial periférica y, en general, arterioesclerosis avanzada y tiene un valor predictivo de eventos cardiovasculares.<sup>114</sup>

#### **1.7.1.2.4 FONDO DE OJO**

Mediante la funduscopia se pueden observar diferentes afectaciones retinianas secundarias al daño vascular producido por la hipertensión arterial. La retinopatía grado I (estenosis arteriolar) y II indican un estadio temprano de retinopatía diabética y su valor predictivo de eventos cardiovasculares es controvertido. La retinopatía grado III (hemorragias retinianas, microaneurismas, exudados duros, exudados algodinosos) y grado IV (signos presentes en grado III más papiledema o edema de mácula) es indicativa de retinopatía hipertensiva grave con un alto valor predictivo de mortalidad.<sup>115</sup>

La asociación de la presencia de retinopatía con diferentes eventos cardiovasculares es aún controvertida, si bien la dilatación de las vénulas retinianas parece estar asociada a un mayor riesgo de infarto cerebral.<sup>98</sup>

#### **1.7.1.3 RIÑÓN**

La detección del daño renal secundario a hipertensión arterial se basa en la detección de una reducción de la función renal y/o el aumento de la excreción urinaria de albúmina.<sup>116</sup> Existen varias fórmulas para el cálculo de la estimación del filtrado glomerular (*Estimated Glomerular Filtration Rate*: EGFR), entre las que destacan MDRD (*“Modification of Diet in Renal Disease”*), Cockcroft–Gault y CKD-EPI: *“Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”*.<sup>117</sup>

El grado de enfermedad renal crónica se puede estratificar en función del resultado del filtrado glomerular obtenido mediante estas fórmulas, incluso cuando las cifras de creatinina en sangre aún no se han visto incrementadas como consecuencia del daño renal. Además tras el inicio de terapia

antihipertensiva, especialmente con inhibidores del eje renina-angiotensina, las cifras de creatinina en sangre pueden verse incrementadas hasta en un 20% de su valor previo al inicio del tratamiento, no debiéndose considerar este aumento como empeoramiento de la función renal.<sup>118</sup>

Mientras una disminución del filtrado glomerular y un aumento de las cifras de creatinina indican una disminución de la función renal, la elevación del cociente albúmina/creatinina orienta hacia un trastorno localizado en la barrera de filtrado glomerular. La microalbuminuria ha mostrado ser predictor de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 y la proteinuria es marcador del daño renal establecido.<sup>118</sup>

En pacientes hipertensos diabéticos y no diabéticos la presencia de microalbuminuria ha resultado predictora de eventos cardiovasculares y ha mostrado una relación continua con muertes relacionadas con estos eventos, así como de mortalidad por cualquier causa.<sup>119-121</sup> También la disminución del filtrado glomerular y el aumento de albuminuria están asociados a cualquier causa de muerte y de eventos cardiovasculares en pacientes normotensos.<sup>122</sup>

Aunque la relación riesgo cardiovascular e hiperuricemia resulta controvertida, ésta última se ha relacionado con la disminución del flujo renal y nefroesclerosis en pacientes hipertensos.<sup>123</sup>

### 1.7.1.4 CEREBRO

Los efectos de la hipertensión arterial en el cerebro son muy importantes, sobre todo por su relación con infartos cerebrales.<sup>98,124</sup> Además

hay otras lesiones asociadas a la HTA como lo son las de sustancia blanca, que pueden estar presentes en casi todos los pacientes hipertensos de edad avanzada, con diferentes grados de severidad, e infartos silentes la mayoría lacunares, en el 5% de los individuos.<sup>125</sup> Las lesiones de sustancia blanca y los microinfartos están asociados con un mayor riesgo de infarto cerebral, deterioro cognitivo y demencia.<sup>126,127</sup>

### 1.7.2 OTROS BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los valores plasmáticos de lípidos son ampliamente conocidos como marcadores de riesgo cardiovascular.<sup>128,129</sup> La inflamación de la pared vascular tiene un papel importante en la patogénesis de la arterioesclerosis y los consecuentes eventos de origen cardiovascular, siendo por ello cada vez más importante encontrar marcadores plasmáticos de este proceso.<sup>130</sup>

Se han estudiado diferentes factores plasmáticos que se ven influenciados por este proceso inflamatorio y que por tanto pueden ejercer un papel predictor de eventos vasculares, como por ejemplo la proteína C reactiva (PCR),<sup>130-132</sup> el fibrinógeno, la albúmina, el recuento de leucocitos,<sup>133</sup> y el ácido úrico.<sup>134,135</sup>

## **1.8 DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

La medida de la presión arterial presenta numerosas dificultades derivadas de la gran variabilidad que ésta presenta, ya que sus valores varían constantemente en el mismo sujeto por su actividad física y mental, según el momento del día en que se determinan e incluso el mes o la estación del año en la que nos encontramos<sup>136</sup> y por la reacción personal a la toma de PA, además de las limitaciones del propio observador.<sup>100,137</sup>

### **1.8.1 MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL EN EL ENTORNO CLÍNICO**

La medida de la PA en consulta se realiza mediante un esfigmomanómetro, utilizándose los semiautomáticos en la mayoría de las consultas. La toma repetida de cifras de PA, es por tanto fundamental para disminuir el error en este tipo de determinación y aproximarnos a los resultados que podrían obtenerse fuera de consulta.<sup>94,138</sup>

A pesar de que se realice de una manera correcta, la medida de PA en la clínica presenta numerosas limitaciones. Se trata de un valor casual aislado y por ello un estimador poco preciso de la PA habitual. Además, es poco reproducible y puede verse afectado por el sesgo del observador, el efecto de bata blanca (elevación transitoria de la PA producida en el entorno clínico ante la determinación de la PA por parte de un profesional de la salud) o el efecto placebo, por lo que requiere de numerosas determinaciones en ocasiones diferentes. Este método tampoco consigue identificar la hipertensión enmascarada ni la hipertensión clínica aislada. Tampoco permite conocer la

variabilidad, el perfil nocturno, ni la elevación matutina de la PA, aspectos estrechamente relacionados con el pronóstico cardiovascular y la lesión en órgano diana (LOD).<sup>139</sup> Todas estas limitaciones pueden conducir a problemas o fallos en el diagnóstico de la HTA y en la evaluación del riesgo cardiovascular asociado, al igual que presenta dificultades para la adecuación de los tratamientos antihipertensivos y, en general, en la toma de decisiones clínicas.<sup>98</sup> Por todo ello, se ha desarrollado otros métodos para la determinación de la PA fuera del entorno clínico.

### **1.8.2 MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL FUERA DEL ENTORNO CLÍNICO**

#### **1.8.2.1 AUTOMEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN DOMICILIO**

La automedida de la presión arterial (AMPA) puede ser útil tanto para el diagnóstico de la hipertensión como para el seguimiento, ya que proporciona una valoración más aproximada a la realidad de las cifras de PA.<sup>140</sup> El clínico debe comprobar que el paciente realiza la automedida domiciliaria con equipos validados y que reciben calibración anual. Como limitaciones respecto a la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), la AMPA no puede determinar las cifras de PA en períodos de sueño del paciente ni durante la actividad rutinaria diaria, ni tampoco la variabilidad entre períodos cortos de tiempo.<sup>141</sup> Como ventajas sobre la MAPA, es un método más económico y que permite conocer la variabilidad de la presión arterial entre períodos más prolongados de tiempo, como día-día.<sup>142</sup>

Las cifras obtenidas mediante AMPA se han relacionado mejor con la LOD, como la HVI,<sup>104,105</sup> y con la morbimortalidad CV<sup>143,144</sup> comparado con la medida realizada en la consulta.<sup>145</sup> Además, algunos estudios comparativos equiparan la relación de la presión arterial determinada mediante AMPA con la LOD con la obtenida mediante MAPA.<sup>146</sup> Asimismo, el hecho de que el propio sujeto puede ser partícipe en el diagnóstico o control de su enfermedad, puede favorecer la adherencia de los pacientes al tratamiento antihipertensivo.<sup>104,105</sup>

### **1.8.2.2 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

La MAPA es una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la HTA. Aunque inicialmente su uso quedó limitado al campo de la investigación, la MAPA se ha ido instaurando en la práctica médica habitual y se ha revelado como una técnica valiosa para el diagnóstico de la HTA y para la evaluación de los tratamientos antihipertensivos.<sup>100</sup> Su empleo cobra relevancia cuando sospechamos HTA enmascarada, nocturna, de bata blanca y para control del tratamiento antihipertensivo.<sup>147</sup>

La MAPA consiste en una técnica mediante la cual se realizan numerosas lecturas de PA durante períodos de tiempo de 24-48 horas, que proporciona un registro continuo de la PA del paciente, así como de los valores medios durante períodos más limitados, como día (24 horas), noche (período de descanso) o mañana (período de actividad). Estos parámetros parecen relacionarse mejor con el pronóstico cardiovascular comparado con la medida



de presión arterial clínica, permitiendo además diagnosticar y cuantificar el efecto de bata blanca.<sup>94,139</sup>

También mide con mayor exactitud los cambios producidos por el tratamiento antihipertensivo, facilitando que un mayor número de pacientes pueda alcanzar los objetivos terapéuticos esperados.<sup>139</sup> De esta forma la información aportada mediante la MAPA es de gran utilidad a la hora de la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

En estudios transversales y longitudinales se ha comprobado que la presión arterial medida en la consulta presenta una relación limitada con la presión arterial durante 24 horas y por tanto con lo que realmente sucede en la vida diaria del paciente.<sup>141,142</sup> Estos estudios también han constatado que la PA ambulatoria se correlaciona con la lesión orgánica vinculada a la hipertensión de una forma más estrecha que la presión arterial obtenida en la consulta clínica,<sup>142</sup> siendo por tanto mejor predictor de eventos cardiovasculares que las determinaciones convencionales de PA en consulta médica.<sup>136,148</sup> Asimismo, los cambios de PA ambulatoria inducidos por el tratamiento antihipertensivo se han relacionado más estrechamente con la mejora de la HVI de lo que lo hacen los cambios en la PA en consulta.<sup>136</sup>

Las guías de práctica clínica sugieren basar las decisiones terapéuticas en los valores medios de la PA de 24 horas, durante el día o durante la noche. Es preciso señalar que las cifras de PA ambulatoria no corresponden exactamente con las obtenidas en el entorno clínico, sino que son inferiores. Se acepta que el límite de normalidad para el promedio de valores durante el período de vigilia debe ser inferior a 135/85 mm Hg y para el período de

descanso, inferior a 120/70 mm Hg.<sup>149</sup> En la tabla 2 se muestran las cifras promedio de PA ambulatoria, aceptadas como límites de la normalidad.

**Tabla 2: Umbrales de PA en mm Hg aceptados para definir hipertensión arterial en consulta y mediante monitorización ambulatoria de 24 horas**<sup>139,143,149</sup>

Método de medida de PA	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Consulta médica	≥ 140	≥ 90
MAPA 24 h	≥ 130	≥ 80
MAPA actividad	≥ 135	≥ 85
MAPA descanso	≥ 120	≥ 70

MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Cuando se realiza la MAPA, se puede clasificar al paciente, comparando con los valores de PA en consulta, en 4 condiciones excluyentes: normotenso verdadero, hipertenso sostenido, hipertenso aislado en consulta o hipertenso aislado ambulatorio.

La HTA aislada en consulta, o HTA de bata blanca, se refiere a pacientes con valores de PA altos sólo en consulta. Su prevalencia oscila entre el 15 y el 30%, y su pronóstico es claramente mejor que el de los casos con HTA sostenida, aunque predice el desarrollo futuro de HTA y tiene un mayor riesgo cardiovascular que la presión normal verdadera en el seguimiento a largo plazo.<sup>94</sup>

La hipertensión aislada ambulatoria o HTA enmascarada hace referencia a la presencia de valores elevados en la MAPA durante la actividad, con valores normales de PA en la consulta. Su prevalencia estimada es del 5-10% y se asocia a una mayor lesión de órgano diana incluso en personas jóvenes.<sup>144</sup> La importancia de este fenómeno radica en que es la situación de

peor pronóstico, ya que habitualmente no se detecta y, por lo tanto, no se trata.<sup>150</sup>

Respecto a la información que la MAPA aporta acerca de los perfiles circadianos, los podemos clasificar en cuatro patrones de relación porcentual entre la PA de vigilia y de sueño, definidos según el porcentaje de descenso producido en la PA nocturna respecto a la PA en el período de actividad.<sup>100</sup>

- 1) Reducción normal o *dipper*, cuando los valores promedio de PA durante la noche descienden entre un 10 y un 20% respecto a las cifras promedio durante el período de actividad
- 2) Reducción amortiguada o *non-dipper*, cuando el descenso es inferior al 10%
- 3) Reducción extrema o *extreme-dipper*, cuando el descenso es mayor del 20%
- 4) Aumento o *riser*, cuando la PA en el período de descanso aumenta respecto al período de actividad.

Esta clasificación presenta interés clínico al permitir caracterizar el perfil de riesgo del paciente con mayor precisión. Los valores de la PA diurna y nocturna y sus variaciones debidas al tratamiento antihipertensivo se relacionan entre sí, aunque se ha comprobado que el valor pronóstico de la presión arterial nocturna es superior al de la presión arterial diurna.<sup>100</sup> El patrón de descenso nocturno es el que presenta mejor pronóstico. Este descenso de PA durante el descanso nocturno puede ser debido a una disminución en la actividad del sistema nervioso simpático, a menor concentración de cortisol y de renina hasta fases finales de la noche.<sup>151</sup> El resto de patrones se asocian

con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares de forma independiente del valor promedio de PA.<sup>152</sup>

Algunos estudios indican que los sujetos en los que se atenúa la disminución nocturna de la presión arterial (pacientes sin oscilaciones) presentan una mayor prevalencia de lesión en órgano diana y una evolución menos favorable.<sup>153</sup> La trascendencia del patrón *extreme-dipper* radica en la posibilidad de que ocurra un ictus hemorrágico, lo que es especialmente relevante si el descenso nocturno de la PA es secundario al tratamiento farmacológico y por tanto prevenible gracias al conocimiento del patrón circadiano de la PA obtenido por la MAPA.<sup>124</sup>

La MAPA realizada durante el tratamiento permite identificar a los pacientes que presentan resistencia clínica aislada o persistencia de cifras elevadas de PA sólo en consulta (entre el 25 y el 35%) y resistencia ambulatoria aislada o presencia de cifras elevadas sólo en la MAPA (entre el 5 y el 10%) y además es la técnica que posee mejor correlación pronóstica con eventos cardiovasculares.<sup>141,142,154</sup> Por otro lado, la MAPA permite apreciar los cambios debidos a la duración del efecto antihipertensivo de los fármacos, lo que facilita el ajuste de las dosis y el momento más oportuno para su administración o ajuste cronoterapéutico.<sup>155</sup>

Por todo lo anteriormente expuesto, el diagnóstico de la HTA no debería basarse en todos los casos sólo en la medida de la PA en la consulta, sino que debería utilizarse la MAPA para el correcto estudio de hipertensos con reciente diagnóstico mediante determinación clínica.<sup>136</sup> Entre las limitaciones que presenta la MAPA podemos destacar las derivadas de su coste mayor que la

toma de PA clínica, el discomfort que pude ocasionar a los pacientes, la correcta identificación de medidas artefactadas y la limitada reproducibilidad de los resultados obtenidos.<sup>143</sup>

## **1.9 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

La presión arterial no es una variable constante, sino que presenta oscilaciones espontáneas a lo largo de períodos de tiempo cortos (minutos, días) o largos (meses). La variabilidad de la presión arterial se explica por la compleja interacción entre estímulos derivados de agentes ambientales externos a los pacientes y la respuesta de diferentes mecanismos de control cardiovascular.<sup>156</sup> La PA muestra cambios latido a latido debido al papel que ejercen sobre su control diferentes mecanismos y sistemas neurohormonales como los baroreceptores vasculares, el sistema renina-angiotensina, la respuesta vascular miogénica y la liberación de óxido nítrico desde el endotelio.<sup>157</sup>

Las variaciones de la PA pasan, en la mayoría de los casos, desapercibidas en el estudio que se puede realizar a un paciente hipertenso en consulta. Recientemente, se ha postulado que la variabilidad de la PA constituye un factor de riesgo vascular y marcador de LOD independiente en pacientes hipertensos.<sup>158,159</sup>

La variabilidad de la PA ha sido estudiada tanto a largo plazo (de visita en visita),<sup>160,161</sup> como a corto plazo (dentro de las 24 horas de un día), dada la progresiva generalización de la MAPA, que permite su cálculo de forma no invasiva. Sin embargo, conviene señalar que la evidencia obtenida hasta el momento acerca de las implicaciones de la variabilidad a corto plazo de la PA resulta contradictoria. Mientras que algunos estudios no han encontrado una asociación independiente entre la variabilidad de la PA y el riesgo vascular,<sup>162-</sup>  
<sup>164</sup> otros han hallado relación entre mayor variabilidad de la PA y aparición de

eventos cardiovasculares en individuos hipertensos.<sup>165-167</sup> Parte de la mencionada disparidad puede ser atribuida a las diferentes formas de representar la variabilidad de la PA. Tradicionalmente, la desviación estándar (DE) ha sido la medida de dispersión más utilizada con dicho propósito.<sup>162-166</sup> Sin embargo, en 2005 Mena *et al.* propusieron el promedio de la variabilidad real (ARV: *Average Real Variability*) como un parámetro capaz de cuantificar con mayor exactitud la variabilidad de la PA.<sup>168</sup>

Varios estudios han evidenciado la existencia de una relación estadística entre un aumento de la variabilidad de la PA (calculada mediante ARV) y un mayor riesgo vascular, así como la infraestimación o incluso pérdida de dicha asociación al utilizar la DE para cuantificar la variabilidad de la PA.<sup>163,168,169</sup> No obstante, se desconoce qué parámetro concreto (variabilidad de la PA sistólica o diastólica; de 24 horas, diurna o nocturna) se relaciona con un mayor riesgo vascular. Aun así, varios estudios han identificado la variabilidad de la presión arterial sistólica como el parámetro que más se relaciona con el pronóstico cardiovascular.<sup>163,166-168</sup>

En algunos trabajos la variabilidad se ha asociado de manera significativa con mayor riesgo de padecer arterioesclerosis,<sup>170</sup> aumento de rigidez arterial,<sup>169</sup> de la masa ventricular izquierda<sup>159,171,172</sup> y elevación de parámetros inflamatorios, efecto que puede explicarse por la mayor agresión que padecen las paredes vasculares cuando se ven sometidas a una variabilidad superior, con el consecuente aumento de diferentes eventos cardiovasculares y la mortalidad por esta causa.<sup>156</sup> Debido a esto, la variabilidad de la presión arterial es considerada como otro factor de riesgo

cardiovascular a tener en cuenta a la hora de monitorizar y tratar a los pacientes hipertensos.

La estimación de la variabilidad de la PA se ha realizado mediante el cálculo de la desviación estándar (DE) de la PA obtenida mediante MAPA. Este índice de variabilidad de PA sólo refleja la dispersión de los valores de PA determinados con respecto de un único valor, la media, sin considerar el orden en que los valores de PA son obtenidos. Como resultado de esta medida, dos sujetos con diferentes medidas de PA podrían tener el mismo valor de DE<sup>168</sup> (figura 7). Como alternativa a la DE se propone un nuevo índice denominado en inglés *average real variability* (ARV). Este índice está inspirado en el concepto de variabilidad total siendo sensible al orden individual de medidas de PA, como se aprecia en la figura 7.

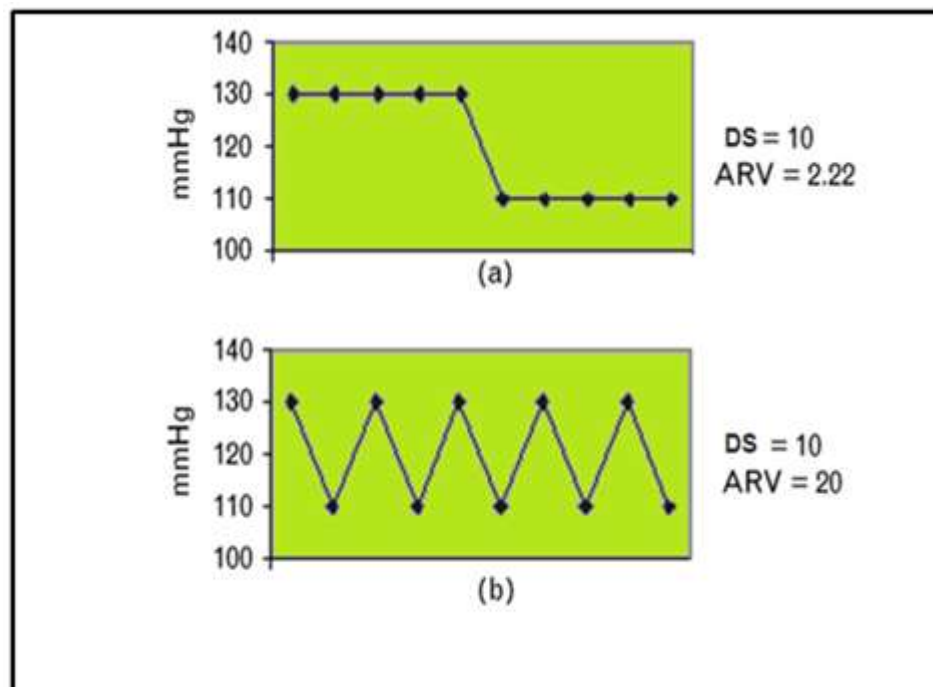


Figura 7: Variabilidad de la presión arterial en dos registros (a y b) expresada mediante DE y ARV (adaptada de Mena, 2005)<sup>168</sup>



El ARV se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

N representa el número de mediciones válidas de presión arterial (BP: *blood pressure*) y K es el orden de determinación de las mismas en cada monitorización.

Algunos estudios muestran al ARV como un mejor índice predictor de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos que la DS.<sup>165</sup> Por tanto, el ARV constituye, probablemente, la representación más fiable de la variabilidad de la PA, añadiendo un factor pronóstico a la PA determinada mediante monitorización ambulatoria y la relevancia del uso de medidas terapéuticas para el control de la variabilidad.<sup>168</sup>

## 1.10 EFECTO DE LA VITAMINA D SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

Diversos estudios han encontrado una asociación entre déficit de vitamina D y aumento de presión arterial (PA), que representa el principal factor de riesgo cardiovascular en nuestro medio.<sup>173</sup>

La distribución ubicua del receptor de vitamina D (VDR) en casi todos los órganos, incluidos el corazón y los vasos sanguíneos, ha estimulado la investigación del papel de esta vitamina en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.<sup>174,175</sup> La plausibilidad biológica que vincula el déficit de vitamina D con la hipertensión arterial, podría explicarse por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

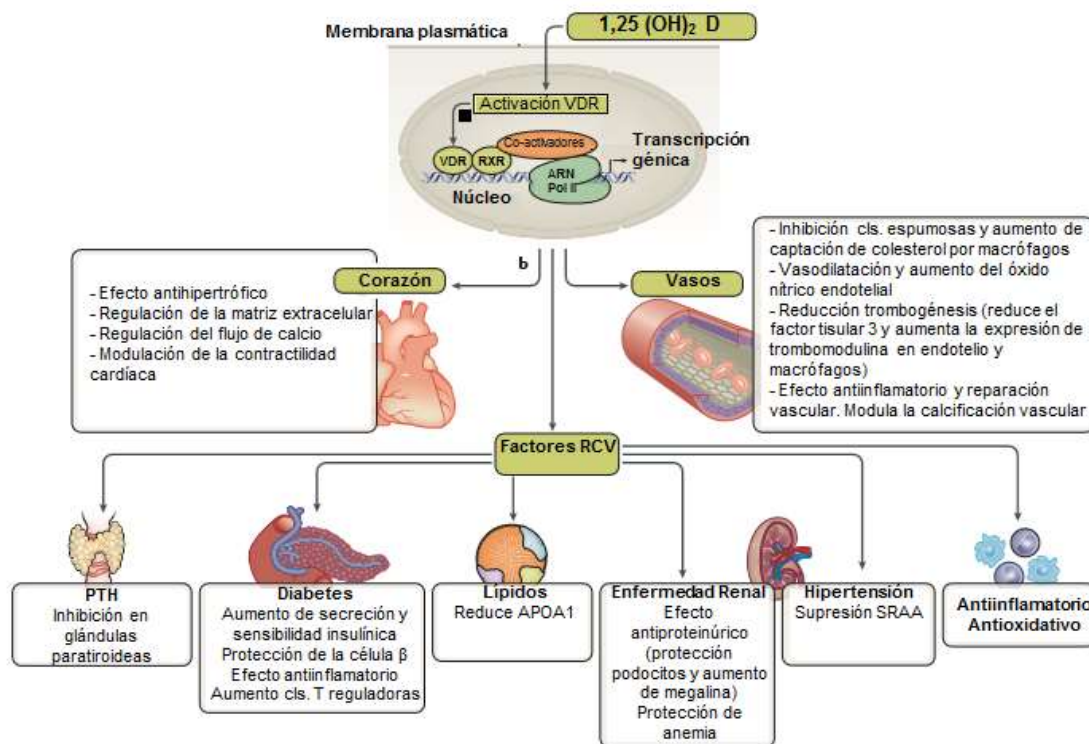
Se ha objetivado, en algunos estudios de delección génica con ratones *knockout* para el receptor de vitamina D, una actividad inapropiada del SRAA, que induce hipertensión arterial e hipertrofia miocárdica.<sup>35,176-179</sup> El SRAA es el principal regulador del volumen corporal y de la homeostasis hidroelectrolítica. Su activación incrementa la presión arterial de un modo directo por la vasoconstricción e indirectamente por la retención de agua y sal. El efecto molecular que la vitamina D ejerce sobre el SRAA se basa en la demostración de que su unión al VDR, inhibe la transcripción génica de la renina.<sup>180</sup>

Resulta interesante que los ratones *knockout* para el VDR presentan hipertrofia miocárdica mediada por la expresión génica en los cardiomiocitos que,<sup>181,182</sup> a su vez, activan la expresión del péptido natriurético auricular, la actina y otros factores que actúan sobre la musculatura cardíaca y vascular.<sup>183</sup>

También las células de la pared vascular (células endoteliales, células del músculo liso y macrófagos) expresan VDR y 1- $\alpha$ -hidroxilasa. Estudios *in vivo* han demostrado que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D reduce la contracción dependiente del endotelio, disminuyendo la concentración de calcio citosólico en la célula endotelial, protegiendo a ésta de los productos de la glicosilación y de la unión de moléculas, además del incremento de la actividad de la óxido nítrico sintetasa y por sus propiedades antiinflamatorias.<sup>184</sup>

En la misma línea, se ha apreciado un papel importante de la vitamina D sobre la calcificación vascular. La activación del VDR aumenta la absorción intestinal de fósforo y por tanto, sus concentraciones séricas, estimulando la secreción de FGF-23 de los osteocitos. A su vez, el FGF-23 aumenta la excreción renal de fósforo. La expresión de *klotho*, co-receptor del FGF-23 que tiene un carácter protector frente a la calcificación vascular, aumenta con la activación del VDR.<sup>185</sup>

La figura 8 muestra de forma esquemática los efectos cardiovasculares de la activación del receptor de vitamina D.



**Figura 8: Efectos cardiovasculares de la activación del receptor de la vitamina D (adaptada de Pilz, 2016)<sup>174</sup>**

a) Las acciones biológicas de la 1,25-dihidroxitamina D están mediadas por la unión al receptor de la vitamina D (VDR). El VDR activado se heterodimeriza con el receptor retinoide X (RXR) y el receptor ligado al complejo VDR-RXR, y se une a los elementos de respuesta a la vitamina D ubicados en genes promotores diana. Este proceso provoca la estimulación de co-activadores, lo que conduce a una regulación de la transcripción génica mediante factores positivos o negativos.

b) Sobre los resultados de estudios experimentales, los efectos de la vitamina D pueden apreciarse sobre los vasos sanguíneos, el corazón y diferentes factores de riesgo cardiovascular. Aunque muchos estudios muestran efectos cardiovasculares beneficiosos derivados de la activación del receptor de vitamina D, su papel en el metabolismo lipídico y la calcificación vascular es aún controvertido.

ARN: ácido ribonucleico; Pol II: polimerasa II; Cls: células; APOA1: apolipoproteína A1; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

Diferentes estudios observacionales han dado lugar a la hipótesis de la influencia protectora de la radiación ultravioleta, y su consecuente activación de la síntesis endógena de vitamina D, sobre las enfermedades cardiovasculares y su asociación con la HTA.<sup>186,187</sup> La relación entre diferentes factores de riesgo cardiovascular y los valores de vitamina D ha sido evaluada en varios estudios

epidemiológicos como el *NHANES III* o el *Framingham Offspring Study*. En estos estudios los valores de 25-OH-vitamina D se asociaban de manera inversamente proporcional con HTA, DM, obesidad e hipertrigliceridemia.<sup>20,188</sup> Resulta interesante la alta prevalencia del déficit de vitamina D a nivel mundial y el hecho de que constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad global en la población general.<sup>189,190</sup> Otros estudios observacionales han hallado específicamente relación inversa entre la concentración de vitamina D y la hipertensión arterial.<sup>22,191,192</sup>

Paradójicamente, los datos de los análisis observacionales no se han visto reflejados en los estudios de intervención aleatorizados. Krause *et al.*<sup>193</sup> analizaron el efecto de la radiación ultravioleta en 18 pacientes hipertensos durante 6 semanas. No se apreció un cambio significativo en la presión arterial del grupo que se expuso a la radiación ultravioleta, pero, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica, disminuyeron una media de 6 mm Hg en dicho grupo. En un estudio posterior, Scragg *et al.* encontraron una tendencia no significativa de reducción de las cifras de PA tras exposición a la misma radiación.<sup>194</sup>

La mayoría de ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la hipertensión arterial no han encontrado resultados beneficiosos. Larsen *et al.* en un estudio con pacientes hipertensos, encontraron disminución de los niveles de PA en el grupo al que se le suplementó con vitamina D comparado con el grupo control, pero este descenso no fue significativo. En este estudio sí observó una disminución mayor de las cifras de PA entre los pacientes con cifras de vitamina D menores de 32 ng/ml, aunque tampoco fue significativa.<sup>195</sup> Otros

estudios doble ciego tampoco han encontrado un descenso significativo en cifras de PA ni de otros marcadores de riesgo cardiovascular tras la suplementación con vitamina D.<sup>196-199</sup>

Un metaanálisis recientemente publicado que incluyó estudios aleatorizados sobre suplementación de vitamina D, no demostró una asociación estadísticamente significativa entre corrección de vitamina D y mejoría de los niveles de PA.<sup>200</sup> No obstante, las conclusiones han de ser valoradas con cautela, ya que los métodos de determinación de la PA fueron heterogéneos entre los diferentes estudios y las concentraciones de vitamina D necesarias para suplementar y conseguir un efecto antihipertensivo tampoco quedaron claramente definidas. Por otra parte es preciso destacar el papel controvertido de los valores del calcio en la regulación de la TA, al haber estudios donde se ha comprobado que su suplementación no representa una mejoría sustancial en la cifras de PA.<sup>201,202</sup> Paradójicamente, otros trabajos muestran un aumento del riesgo cardiovascular en cohortes de pacientes que recibían suplementos conjuntos de calcio y vitamina D,<sup>203</sup> haciendo que la evidencia del potencial efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular de la vitamina D sea controvertida e inconcluyente.<sup>204-207</sup> La falta aparente de efecto beneficioso de la suplementación vitamínica sobre el riesgo vascular ha planteado la hipótesis de la existencia de otros factores relacionados con la vitamina D y riesgo vascular.<sup>208,209</sup>

En este sentido, cabe señalar que el déficit de vitamina D se asocia en algunos casos con hiperparatiroidismo secundario y éste a su vez, se ha relacionado con posibles efectos indeseables de la PTH sobre el sistema cardiovascular, al facilitar el desarrollo de hipertensión arterial, hipertrofia

ventricular izquierda y fibrosis miocárdica.<sup>210</sup> Los mecanismos por los que el hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D podría producir hipertensión arterial no son bien conocidos, pero en algunos estudios se ha asociado con aumento de la rigidez de la pared arterial y promoción de cambios ateroscleróticos y alteraciones vasculares endoteliales.<sup>26,211</sup>

Probablemente el mecanismo más interesante consiste en sus efectos sobre la actividad del SRAA<sup>34,212</sup> y la posible asociación directa con la aldosterona.<sup>213,214</sup> La PTH también afecta a las células musculares lisas, aumentando la rigidez arterial y promoviendo cambios arterioscleróticos,<sup>215</sup> sobre todo en pacientes con ERC.<sup>216</sup> Existen evidencias que indican que el incremento de PTH en pacientes con insuficiencia de vitamina D implica un peor control de la presión arterial y una mayor rigidez vascular, así como la tendencia a mejorar dichos parámetros con suplementación de vitamina D.<sup>217</sup>

El hiperparatiroidismo se ha postulado como posible factor de riesgo cardiovascular independiente en algunos estudios observacionales en los que se ha encontrado asociación con HTA no relacionado con déficit de vitamina D.<sup>218,219</sup> Además se ha vinculado el exceso de PTH con un aumento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad global.<sup>220,221</sup> Resulta interesante que en un estudio de pacientes con hiperparatiroidismo primario, se apreció un descenso de la PA sistólica y diastólica después de la paratiroidectomía.<sup>222</sup> También existen evidencias epidemiológicas que relacionan valores elevados de PTH con insuficiencia cardíaca.<sup>223</sup> Por todo ello se ha sugerido que deberían analizarse la concentración de PTH en los estudios que intenten demostrar la posible relación entre vitamina D y la hipertensión arterial, además de otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>216,224</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



A pesar de la plausibilidad biológica de los efectos potenciales de la vitamina D sobre el sistema cardiovascular, y del aparente vínculo entre la hipovitaminosis D y un aumento del riesgo cardiovascular, sugerido por numerosos estudios epidemiológicos, la ausencia de beneficios significativos en estudios de intervención evaluando el efecto de la vitamina D sobre la reducción de morbimortalidad cardiovascular plantea la duda de si dicha relación es causal.

Por otro lado, la mayoría de estudios que analizan la relación entre HTA y vitamina D tienen en cuenta la presión arterial clínica, es decir la tomada en la consulta. A pesar de que la determinación de la presión arterial en el entorno clínico constituye la técnica de referencia para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la HTA en la actualidad, este método de medida de la presión arterial presenta una serie de limitaciones.<sup>138</sup> Así, por tratarse de un valor aislado, la toma aislada de PA en consulta puede ser un estimador poco preciso, es poco reproducible y puede verse afectada por sesgo del observador. Además, puede elevarse de forma transitoria en el entorno clínico ante su determinación en presencia de un profesional sanitario conocido como efecto de “bata blanca” o no identificar la elevación de presión arterial ambulatoria denominada hipertensión enmascarada. En este sentido, la presión arterial determinada mediante monitorización ambulatoria de 24 horas en comparación con la determinada en consulta, ha mostrado una relación más estrecha con la lesión en órgano diana y el pronóstico cardiovascular.<sup>225-228</sup>

Asimismo, la discordancia entre los datos plausibilidad biológica y asociación epidemiológica por un lado y por otro los resultados de la mayoría de ensayos clínicos sobre vitamina D e hipertensión arterial plantean la

posibilidad de que los valores de 25(OH)D no reflejen en todos los casos los efectos biológicos de la vitamina D sobre sistema cardiovascular. También se ha planteado la hipótesis de que existan otros factores del metabolismo fosforo-calcio relacionados con la vitamina D implicados en la patogenia de la HTA. En línea con lo anterior, resultan interesantes los vínculos entre PTH y rigidez de la pared arterial, presión del pulso e insuficiencia cardiaca, así como la interrelación de esta hormona con el eje renina-angiotensina-aldosterona.<sup>214</sup>

Por todo lo anteriormente mencionado, se plantea este estudio que evalúa la relación entre presión arterial determinada mediante monitorización de la presión arterial de 24 horas con la vitamina D teniendo en cuenta tanto las concentraciones séricas de 25(OH)D como los de PTH y su posible repercusión en la lesión de órgano diana.

### **3. HIPÓTESIS**

### **3.1 HIPÓTESIS GENERAL / CONCEPTUAL**

El déficit de vitamina D en pacientes hipertensos se asocia con cambios en diferentes parámetros de la presión arterial evaluados mediante monitorización ambulatoria de 24 horas que conllevan un aumento del riesgo vascular.

### **3.2 HIPÓTESIS OPERATIVAS**

#### **3.2.1 HIPÓTESIS 1**

El déficit de vitamina D se asocia a cambios en la media de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión del pulso (PP), variabilidad de presión arterial en 24 horas y ritmo circadiano de la presión arterial que, a su vez, conllevan un aumento del riesgo vascular en pacientes hipertensos.

#### **3.2.2 HIPÓTESIS 2**

El efecto del déficit de vitamina D sobre la concentración de hormona paratiroidea condiciona en parte los cambios observados en los parámetros de presión arterial evaluados mediante monitorización ambulatoria.

#### **3.2.3 HIPÓTESIS 3**

El déficit de vitamina D se asocia a otros factores de riesgo vascular (obesidad, DM, tabaquismo) y sus valores se correlacionan con marcadores biológicos de este daño vascular como PCR, fibrinógeno, ácido úrico, y de lesión en órgano diana como la microalbuminuria o hipertrofia ventricular izquierda.

## **4. OBJETIVOS**

## **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar la prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes hipertensos atendidos en la Unidad de Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara y determinar si existe correlación entre la concentración sérica de vitamina D y los parámetros de la presión arterial obtenidos mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 h.

### **4.1.1 OBJETIVO 1**

Analizar la relación existente entre la concentración sérica de vitamina D y los parámetros de presión arterial obtenidos en consulta médica (PAS y PAD clínicas) y entre los parámetros de PA obtenidos mediante MAPA.

Dentro de este objetivo también se analizará la relación entre los diferentes patrones circadianos y de reducción nocturna de la presión arterial (reducción normal o *dipper*, reducción amortiguada o *non-dipper*, reducción extrema o *extreme dipper* y aumento o *riser*) y la concentración de vitamina D, así como con datos de lesión en órgano diana tales como microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda.

### **4.1.2 OBJETIVO 2**

Evaluar la posible asociación del hiperparatiroidismo secundario inducido por el déficit de vitamina D con las alteraciones de los parámetros de presión arterial determinadas mediante MAPA, evaluando las correlaciones entre los valores séricos de PTH intacta y las cifras de presión arterial sistólica y

diastólica clínica y los parámetros previamente enumerados obtenidos mediante la MAPA.

Asimismo, se analizó la posible relación con los diferentes patrones circadianos de la presión arterial (*dipper*, *non-dipper*, *extreme-dipper* y *riser*), así como su posible asociación con lesión en órgano diana.

### 4.1.3 OBJETIVO 3

Evaluar la posible asociación del déficit de vitamina D con otros factores de riesgo vascular, biomarcadores de dicho riesgo (mediante PCR, fibrinógeno, ácido úrico) y la presencia de lesiones en órgano diana (determinada mediante microalbuminuria y signos de HVI ecocardiográficos y electrocardiográficos).

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, transversal, que analiza la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D [25(OH)D] y PTH con parámetros de presión arterial determinados mediante MAPA y el grado de lesión en órgano diana en una cohorte de pacientes ambulatorios atendidos de forma consecutiva en una Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.

## **5.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

### **5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes ambulatorios con diagnóstico de hipertensión arterial atendidos de forma consecutiva en la Unidad de HTA y Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara, a los que se les determinaron los valores séricos de vitamina D y PTH y que dieron su consentimiento a participar en el estudio.

### **5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con circunferencia de brazo de más de 42 cm.
- Pacientes en los que realizar la MAPA estuvo desaconsejada como eran pacientes con horario laboral nocturno, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, extrasistolia ventricular frecuente o tuvieran otras taquiarritmias.
- Pacientes con hiperparatiroidismo primario.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

### **5.3 TAMAÑO MUESTRAL**

El cálculo del tamaño muestral de este trabajo se basa en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre los efectos antihipertensivos de la vitamina D.<sup>229,230</sup> Asumiendo en nuestra población una prevalencia del déficit de vitamina D de un 50%, con una diferencia entre el grupo con y sin déficit de vitamina D de 5 mm Hg (130 y 135 mm Hg, respectivamente), una desviación estándar de 11 mm Hg, con una potencia estadística del 80% y un grado de significación del 95%, se estimó que era necesaria una muestra de 152 pacientes. A efecto de compensar posibles pérdidas de datos se planeó reclutar entre un 5 y un 10% más de pacientes alcanzando finalmente una muestra de 165 pacientes.

### **5.4 VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

Se recogieron datos relativos a la edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, fecha de la determinación analítica y del estudio MAPA, factores de riesgo vascular distintos de HTA (tabaquismo, dislipemia, diabetes), así como antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Asimismo, se registró el tratamiento antihipertensivo en el momento del estudio y el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D que recibía cada paciente.

## **5.5 DETERMINACIONES ANALÍTICAS**

- Se determinó la concentración sérica de 25(OH)D mediante inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (25-OH vitamin D Architect, Abbott, IL, EE.UU.), considerando deficiencia de vitamina D cuando los valores fueron inferiores a 20 ng/ml de 25(OH)D, insuficiencia cuando los pacientes presentaron valores entre 20 y 29 ng/ml, y valores adecuados o normales cuando fueron mayores o iguales a 30 ng/ml, siguiendo las recomendaciones actuales.<sup>17,18,79</sup>

- La determinación cuantitativa de la concentración sérica de PTH intacta (PTHi) se realizó mediante inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (Intact PTH Architect, Abbott, IL, EE.UU.), considerando el límite superior de normalidad 70 pg/ml atendiendo a los valores de referencia del laboratorio, la recomendación de esta concentración como límite superior por la Sociedad Española de Nefrología para pacientes con enfermedad renal crónica grado 3 (FG 45-60 ml/min)<sup>231</sup> y por ser también éste el valor por encima del cual se ha demostrado un aumento de mortalidad.<sup>232</sup>

- Además se incluyeron los datos del hemograma, coagulación, filtrado glomerular estimado (MDRD4), albúmina, iones Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, perfil lipídico, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, cociente albúmina/creatinina en muestra de orina aislada, PCR, ácido úrico, TSH, valores de renina y aldosterona en suero además del cociente aldosterona/ actividad de renina plasmática o renina.

## **5.6 REGISTRO DE PRESIÓN ARTERIAL**

### **5.6.1 PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA**

La PA clínica fue determinada en la consulta por parte de un médico, mediante el uso de un esfigmomanómetro automático OMRON modelo 705IT (OMRON Healthcare, Hoofddorp, Países Bajos) con un manguito adecuado a la circunferencia braquial del paciente y de acuerdo a las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la hipertensión.<sup>98</sup> Los pacientes permanecieron sentados 3-5 minutos antes de realizar ninguna medida. La PA se registró inicialmente en ambos brazos; en los casos en los que hubo diferencias de más de 10 mm Hg entre ambas extremidades, se eligió aquella con las cifras más elevadas de PA para las siguientes determinaciones. Se efectuaron, por lo menos, dos medidas de la PA, espaciadas 1-2 minutos, manteniendo siempre el manguito a la altura del corazón; si existió una diferencia relevante entre ambas determinaciones, se realizaron más registros, calculando después la media aritmética de los diferentes valores obtenidos.

### **5.6.2 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de acuerdo con las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión.<sup>143</sup> Para el estudio se empleó un dispositivo portátil completamente automático (monitor Spacelabs modelo 90217), colocándose el manguito en el brazo no dominante. Se informó a los pacientes de que, durante la duración de la monitorización, debían

realizar sus actividades habituales diarias, intentando permanecer inmóviles al inflarse el manguito. Los participantes, además, rellenaron un diario en el que registraron: la hora a la que se despertaron y acostaron, las horas de las comidas, el momento de la toma de su medicación habitual, así como cualquier actividad o evento estresante o excepcional ocurrido a lo largo del día. Las determinaciones de la PA fueron efectuadas cada 20 minutos durante el periodo de día o actividad (considerando como tal el comprendido entre las 6:00 y las 23:00 horas), y cada 30 minutos durante el periodo de noche o descanso (entre las 23:00 y las 6:00 horas). Los resultados fueron analizados mediante el *software* “Sistema de Administración de Informes de Presión Arterial Ambulatoria”, versión 1.03.16 de Spacelabs Medical, Inc. Las determinaciones que el propio sistema detectó como erróneas (PA sistólicas menores de 70 mm Hg o mayores de 260 mm Hg; PA diastólicas menores de 40 mm Hg o mayores de 150 mm Hg) fueron automáticamente eliminadas de los posteriores análisis. Se consideraron técnicamente válidos aquellos registros que cumplieron los siguientes tres criterios:

- 1) Tener al menos un 75% de lecturas teóricas realizadas
- 2) Incluir al menos una lectura por hora
- 3) Haber completado las 24 h del registro

Para cada período (diurno-actividad o nocturno-descanso) se registraron la media de la PAS, la PAD, la presión arterial media (PAM), la presión del pulso (PP), el porcentaje de mediciones por encima de la normalidad en cada período y el patrón de depresión nocturna (*dipper*, *dipper extremo*, *non-dipper*, *riser*) siguiendo las definiciones de las guías europeas de hipertensión (*dipper*: caída de la PAS de más de un 10% del período nocturno con respecto al

diurno; dipper extremo: descenso de PAS más del 20% del período diurno al nocturno; non-dipper: cuando la caída de PAS es inferior al 10% y riser: para aquellos en que no haya caída de PA o ésta sea más elevada durante el período nocturno o de descanso).

A efectos de diagnóstico, se consideraron los siguientes umbrales de valores promedio de presión arterial (mm Hg) para definir hipertensión arterial mediante MAPA recomendados por las directrices europeas de HTA:<sup>98</sup>

- MAPA 24 h: PAS  $\geq$  125-130 o PAD  $\geq$  90 (mm Hg).
- MAPA período diurno-actividad: PAS  $\geq$  130-135 o PAD  $\geq$  85 (mm Hg).
- MAPA periodo nocturno-descanso: PAS  $\geq$  120 o PAD  $\geq$  70 (mm Hg).

Además, se determinó la variabilidad de la PAS y de la PAD expresada como la desviación estándar de la media de PAS y también con el parámetro denominado *average real variability* (ARV), aplicando la siguiente fórmula:

$$RV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

Donde N representa al número de mediciones válidas de presión arterial (BP: *blood pressure*) y K es el orden de determinación de las mismas en cada monitorización.

## **5.7 PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS**

Se evaluaron los electrocardiogramas de 12 derivaciones disponibles de cada paciente, analizando los signos de hipertrofia ventricular izquierda según criterios de Sokolow-Lyon y Cornell.<sup>233</sup> Concretamente se midieron los índices de Sokolow-Lyon de la suma de la onda S en  $V_1$  y onda R en  $V_5$  o bien la onda R en  $aVL$ , considerando como hipertrofia del ventrículo izquierdo valores mayores de 3,5 mV (35 mm) para la primera suma y mayores de 1,1 mV (11 mm) para la segunda. Se determinó también el índice modificado de Sokolow-Lyon siendo la suma de la mayor onda S y la mayor onda R considerando hipertrofia del ventrículo izquierdo valores mayores de 3,5 mV). Además, se registró el índice producto duración por voltaje considerando signos de hipertrofia mayor de 3000 mm\*ms en mujeres y mayor de 4000 mm\*ms en hombres. Asimismo, se determinó el índice de Cornell (suma de la onda S en  $V_3$  y R en  $aVL$ ), considerando hipertrofia valores mayores de 2,8 mV para los hombres y mayores de 2,0 mV para las mujeres. Por último, se calculó el índice del producto del voltaje por duración del QRS de Cornell ( $> 244$  mV\*ms).

## **5.8 ECOCARDIOGRAFÍA**

Se solicitó una ecocardiografía a los pacientes del estudio, según criterio del médico responsable. En dicha prueba se evaluaron la función sistólica y diastólica, la fracción de eyección, el tamaño auricular y los datos de hipertrofia ventricular.

## 5.9 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

### CARDIOVASCULAR

En los sujetos en los que fue posible, se estimó el riesgo vascular mediante la escala de evaluación sistemática de riesgo coronario (SCORE, *Systematic COronary Risk Evaluation*), propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología para países de bajo riesgo vascular<sup>234</sup> (entre los cuales se encuentra España).<sup>235</sup> Dicha escala permite calcular el riesgo de que un sujeto fallezca por enfermedad cardiovascular en un plazo de 10 años, teniendo en cuenta cinco parámetros: la edad, el género, la presencia de tabaquismo, el valor de presión arterial sistólica (en este estudio se tuvo en cuenta el obtenido en la consulta) y de colesterol total. La escala fue aplicada a sujetos con edades comprendidas entre los 40 y los 65 años de edad,<sup>236</sup> siempre que no fueran diabéticos ni hubieran presentado antecedentes de enfermedad cardiovascular (incluyendo como tal cardiopatía isquémica, ictus isquémico o arteriopatía periférica), siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica.<sup>95</sup> En los pacientes en los que pudo obtenerse un valor según las tablas de SCORE de bajo riesgo, se estimó también su riesgo vascular de acuerdo a tablas de SCORE calibradas según el nivel de HDL,<sup>237</sup> así como a la de SCORE calibrado para su uso en la población española<sup>238</sup> (tablas en el Anexo 1).

Además, los pacientes del estudio fueron estratificados en cuatro grupos de riesgo vascular de acuerdo a los siguientes criterios, según la Guía europea para la prevención de las enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología:



- **Bajo riesgo**: riesgo estimado por las tablas de SCORE de bajo riesgo inferior al 1%. Asimismo, en el presente trabajo, se considerará de bajo riesgo a los sujetos menores de 40 años.
- **Moderado riesgo**: riesgo estimado por las tablas de SCORE de bajo riesgo entre 1 y 4%.
- **Alto riesgo**: riesgo estimado por las tablas de SCORE de bajo riesgo entre 5 y 9%, HTA severa (PA clínica igual o superior a 180/110 mm Hg) o filtrado glomerular entre 30 y 59 ml/min.
- **Muy alto riesgo**: riesgo estimado por las tablas de SCORE aplicables a nuestro país igual o superior al 10%, diagnóstico de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular previa (cardiopatía isquémica, ictus isquémico o arteriopatía periférica) o filtrado glomerular menor de 30 ml/min.

## 5.10 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos clínicos y analíticos obtenidos de cada paciente en la consulta se incorporaron a una hoja de cálculo Excel y se exportaron al paquete de software estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.) para su posterior análisis.

### 5.10.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables cualitativas o categóricas se utilizaron porcentajes. Para la descripción de las variables cuantitativas se emplearon la media y la desviación estándar (en caso de distribuciones

simétricas) o bien la mediana y el rango intercuartílico (si se apreciaba vulneración de la distribución de Gauss).

Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se emplearon los test de  $\chi^2$  o bien la prueba exacta de Fisher, o la corrección de continuidad de Yates, cuando era preciso. Para el estudio de la correlación entre variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson (o bien la correlación de Spearman en caso de distribuciones no normales).

Cuando se analizaron variables independientes categóricas frente a variables dependientes cuantitativas, se utilizó la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA). En caso de distribuciones asimétricas, o con escaso número de pacientes (< 30 sujetos) se emplearon pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney y el test de Kruskal Wallis).

En varias ocasiones, en caso de que la distribución de la muestra fuera asimétrica (no fuera normal), o el tamaño muestral de los grupos a estudio fuera inferior a 30, se aplicaron pruebas de bondad de ajuste mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogórov-Smirnov, con el fin de realizar pruebas paramétricas si fuera posible.

En la realización del análisis multivariado, se empleó la regresión lineal o logística en función de que la variable dependiente fuera cuantitativa o binaria respectivamente. En la modelización se incluyeron como variables independientes aquellas variables que habían sido estadísticamente significativas en el análisis univariado en nuestro estudio y aquellas que en otros estudios habían mostrado una asociación relevante (clínica o estadística).

Se realizó un análisis secuencial mediante regresión por pasos condicional hacia atrás (*“backward conditional”*).

Se analizaron los coeficientes de determinación ( $r^2$ ) en la regresión lineal o coeficiente de determinación de Nagelkerke en la regresión logística para conocer el porcentaje de la variable dependiente (Y) que es explicada por la variable o variables independientes (X).

Para determinar el cálculo del riesgo de presentar un evento (o condición) se utilizaron la razón de posibilidades (*odds ratio*) en variables cualitativas o mediante la regresión logística.

Todos los análisis fueron de dos colas y la significación estadística se asumió cuando el valor de p era inferior a 0,05. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el programa informático SPSS 17.0. (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

### 5.10.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica periódica en inglés y español consultando las bases de datos Medline/Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), EMBASE, Cochrane Plus Library e ISI Web of Knowledge, hasta febrero de 2017. Para realizar la búsqueda bibliográfica en las distintas bases de datos electrónicas se emplearon combinaciones de las palabras clave o términos **MeSH** (*Medical Subject Headings*): *vitamin D deficiency*, *vitamin D insufficiency*, *hyperparathyroidism*, *hypertension*, *blood pressure*, *blood pressure variability*, *pulse pressure*, *blood*

*pressure determination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), cardiovascular disease, cardiovascular risk, target organ damage, left ventricular hypertrophy, albuminuria.* Se realizó además una búsqueda manual de la bibliografía incluida en los artículos seleccionados. Además de artículos originales sobre estudios epidemiológicos, ensayos clínicos, se han revisado artículos de revisión, editoriales, cartas al editor, *abstracts* de congresos y se han consultado libros científicos sobre el tema analizado.<sup>239</sup>

## 5.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

### 5.11.1 PROTECCIÓN DE DATOS

En la base de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes del estudio. Con ello, se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14 de noviembre de 1999).

Los datos asistenciales recogidos se obtuvieron de los programas de gestión hospitalaria de nuestro centro accesibles únicamente desde los ordenadores de la misma. Estos datos están protegidos frente al acceso de personal no autorizado y los pacientes fueron codificados a partir de su número de historia clínica, sin exponer sus datos personales. Los investigadores del estudio se responsabilizaron de la seguridad de las bases de datos y de que no pudieran ser utilizadas para otro fin.

### **5.11.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO**

A todos los pacientes se les entregó la hoja de consentimiento informado previamente a la realización de la entrevista y obtención de los datos del estudio, respetando las normas de la *Declaración de Helsinki*. En ella se explicaron los objetivos y procedimientos del estudio, recogándose convenientemente firmada. En caso contrario, los pacientes no fueron incluidos en el estudio, respetándose la autonomía del paciente sobre investigación en humanos (Ley 41/2002, BOE 274 de 14 noviembre de 2002) (Anexo 2 y 3).

### **5.11.3 PERMISOS Y AUTORIZACIONES**

El proyecto de investigación “Efectos del déficit de vitamina D sobre la presión arterial determinada mediante monitorización ambulatoria de 24 horas en pacientes hipertensos”, en el que se basa esta tesis, recibió la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara tras comprobar que se ajustó a las normas éticas y procedimientos vigentes en el momento de su presentación (Anexo 4). Asimismo, el proyecto de investigación recibió el informe favorable de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de Guadalajara para su ejecución, tras considerarlo metodológicamente correcto (Anexo 5).

## **6. RESULTADOS**

## 6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

### 6.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En este estudio se incluyeron 165 pacientes hipertensos atendidos consecutivamente en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del Hospital Universitario de Guadalajara, a los que se realizó MAPA entre marzo de 2012 y junio de 2015.

La edad media de los pacientes fue de  $58,5 \pm 16,1$  años. La distribución por sexos fue de 79 hombres (46,6%) y 86 mujeres (48,6%). El índice de masa corporal medio de los pacientes incluidos en estudio fue de  $29,5 \pm 4,8$  Kg/m<sup>2</sup>.

En la tabla 3 se muestran los factores de riesgo vascular de los pacientes, la prevalencia de enfermedad vascular y de otras comorbilidades, recogidos en las historias clínicas de cada sujeto estudiado.

**Tabla 3: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y comorbilidades asociadas recogidos en las historias clínicas**

<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Tabaquismo	31	19
Dislipemia	72	44,2
Diabetes mellitus	39	23,9
Obesidad	61	37,7
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Cardiopatía isquémica	9	5,5
Enfermedad cerebrovascular	9	5,5
Arteriopatía periférica	2	1,2
<b>Otras comorbilidades</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Síndrome de apnea del sueño	22	13,5
Insuficiencia renal crónica	21	12,7
Insuficiencia cardíaca	2	1,2

## 6.1.2 VALORES DE VITAMINA D Y PTH EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

El valor medio de vitamina D [25(OH)D] en los pacientes estudiados fue de  $20,2 \pm 9,1$  ng/ml. El 87,9 % de los pacientes estudiados presentó insuficiencia de vitamina D [25(OH)D < 30 ng/ml] y más de la mitad presentaron déficit de dicha vitamina [25(OH)D < 20 ng/ml] (tabla 4).

**Tabla 4: Prevalencia de la insuficiencia, deficiencia y déficit grave de vitamina D**

Concentración de 25(OH)D (ng/ml)	N	%
<12	23	13,9
<20	83	50,3
<30	144	87,9

La tabla 5 muestra la concentración sérica de vitamina D según las diferentes estaciones del año. El total de pacientes examinados entre los meses de octubre a marzo fue de 85 (51,5%) y entre los meses de abril y septiembre, de 80 (48,5%), sin diferencias significativas en cuanto al número de pacientes reclutados en ambos periodos.

**Tabla 5: Concentración de vitamina D según la estación del año**

Fecha analítica	octubre-marzo	abril-septiembre	p
Concentración de 25(OH)D (ng/ml)	$20,0 \pm 9,6$	$20,4 \pm 8,6$	0,78

El 37,6% de la población de nuestro estudio presentó concentraciones de PTH superiores a 70 pg/ml. Este porcentaje aumentó entre los pacientes con mayor déficit de vitamina D como se muestra en la siguiente tabla.



**Tabla 6: Prevalencia de hiperparatiroidismo en la muestra estudiada según concentraciones de vitamina D**

Concentraciones de 25(OH)D (ng/ml)	N pacientes con PTH $\geq$ 70 (pg/ml)	%
<12	13	56,5
<20	37	44,6
<30	57	39,6

### 6.1.3 ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Se determinó la media del riesgo cardiovascular estimado mediante la escala SCORE (*Systematic COronary Risk Estimation*),<sup>234</sup> y siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica de 2016.<sup>95</sup> El riesgo cardiovascular fue de  $1,6 \pm 2,0$  % en los 73 pacientes a los que se pudo aplicar esta escala.

De acuerdo con la estimación del riesgo cardiovascular según dichas guías, el 9,6% de los pacientes presentaba riesgo muy alto, y el 20,9% presentaba riesgo alto. El riesgo era moderado en el 11,9% de los pacientes y bajo en el 29,4%.

### 6.1.4 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PRESIÓN ARTERIAL OBTENIDA MEDIANTE DETERMINACIÓN CLÍNICA Y MAPA

La PAS clínica media de nuestro grupo de pacientes fue de  $151,0 \pm 25,1$  mm Hg y la PAD clínica media fue de  $84,8 \pm 13,3$  mm Hg. A continuación, se muestra la distribución de los pacientes según los niveles de presión arterial, atendiendo a la clasificación de las guías europeas de HTA (tabla 7).

**Tabla 7: Prevalencia de la HTA según sus niveles**

<b>Clasificación de HTA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Óptima</b> TAS < 120 y TAD < 80 mm Hg	6	4,1
<b>Normal</b> TAS 120-129 y/o TAD 80-84 mm Hg	12	8,1
<b>Límite alto de la normalidad</b> TAS 130-139 y/o TAD 85-89 mm Hg	22	14,9
<b>HTA-1</b> TAS 140-159 y/o TAD 90-99 mm Hg	25	16,9
<b>HTA-2</b> TAS 160-179 y/o TAD 100-109 mm Hg	18	12,2
<b>HTA-3</b> TAS ≥ 180 y/o TAD ≥ 110 mm Hg	13	8,8
<b>HTA sistólica aislada</b> TAS ≥ 140 y TAD < 90 mm Hg	52	35,1

En la tabla 8 se muestran los valores medios de PA clínica y los determinados mediante MAPA de 24 horas, así como la variabilidad de la PA.

Tabla 8: Valores de presión arterial clínica y mediante MAPA y variabilidad de PA

Valores de PA clínica y MAPA (mm Hg)	Valor medio $\pm$ DE (mm Hg)
PAS clínica	151,0 $\pm$ 25,1
PAD clínica	84,8 $\pm$ 13,3
PAS media 24 h	131,3 $\pm$ 17,5
PAS media diurna	133,8 $\pm$ 17,8
PAS media nocturna	124,6 $\pm$ 18,9
PAD media 24 h	75,8 $\pm$ 12,0
PAD media diurna	78,0 $\pm$ 12,6
PAD media nocturna	70,2 $\pm$ 12,9
PAM 24 h	95,8 $\pm$ 12,2
PAM diurna	97,5 $\pm$ 14,8
PAM nocturna	89,6 $\pm$ 13,0
PP media 24 h	55,4 $\pm$ 14,9
PP media diurna	55,8 $\pm$ 15,1
PP media nocturna	54,4 $\pm$ 15,7
Variabilidad PAS (DE)	13,9 $\pm$ 4,3
Variabilidad PAD (DE)	10,2 $\pm$ 2,3
ARV sistólica 24 h	9,3 $\pm$ 3,1
ARV sistólica diurna	9,4 $\pm$ 3,1
ARV sistólica nocturna	9,4 $\pm$ 3,4
ARV diastólica 24 h	7,0 $\pm$ 1,9
ARV diastólica diurna	6,9 $\pm$ 1,8
ARV diastólica nocturna	7,5 $\pm$ 2,7

DE: desviación estándar, PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

En relación a la distribución de los pacientes según el patrón de reducción nocturna de presión arterial, más de la mitad de los pacientes presentaron un patrón *non-dipper*, mientras que algo menos de un tercio de los pacientes presentaron un patrón *dipper* (tabla 9).

**Tabla 9: Distribución de pacientes según el patrón de reducción nocturna de la presión arterial**

Patrón de reducción nocturna de PA	N	%
<i>Dipper</i>	52	31,5
<i>Non-dipper</i>	86	52,1
<i>Extreme-dipper</i>	3	1,8
<i>Riser</i>	24	14,5

También se analizaron los niveles medios de las diferentes variables de PA clínica y la determinada mediante MAPA según su distribución estacional (tabla 10) sin encontrarse diferencias significativas entre ambos periodos.

**Tabla 10: Niveles medios de PA clínica y determinada mediante MAPA según distribución estacional**

Variables PA (mm Hg)	octubre-marzo	abril-septiembre	p
PAS clínica	152,4 ± 26,8	148,3 ± 22,1	0,343
PAD clínica	83,5 ± 13,4	86,9 ± 13,2	0,129
PAS media 24 h	131,8 ± 17,7	130,6 ± 17,4	0,678
PAS media diurna	134,6 ± 17,8	132,7 ± 18,0	0,509
PAS media nocturna	124,1 ± 19,2	125,3 ± 18,6	0,690
PAD media 24 h	75,7 ± 12,1	76,0 ± 12,1	0,872
PAD media diurna	77,9 ± 12,6	78,1 ± 12,8	0,916
PAD media nocturna	69,7 ± 13,7	70,8 ± 11,8	0,609
PAM 24 h	95,8 ± 12,2	95,7 ± 12,5	0,958
PAM diurna	97,3 ± 15,9	97,8 ± 13,1	0,824
PAM nocturna	89,0 ± 13,4	90,4 ± 12,7	0,487
PP media 24 h	56,1 ± 15,5	54,6 ± 14,1	0,536
PP media diurna	56,6 ± 15,8	54,5 ± 14,1	0,386
PP media nocturna	54,3 ± 16,3	54,5 ± 14,8	0,954
Variabilidad PAS (DE)	14,1 ± 4,0	13,5 ± 4,7	0,369
Variabilidad PAD (DE)	10,2 ± 2,4	10,0 ± 2,1	0,656
ARV sistólica 24 h	9,2 ± 2,5	9,4 ± 3,9	0,718
ARV sistólica diurna	9,3 ± 2,6	9,5 ± 3,7	0,706
ARV sistólica nocturna	9,5 ± 3,4	9,5 ± 3,3	0,728
ARV diastólica 24 h	7,0 ± 1,6	7,0 ± 2,3	0,956
ARV diastólica diurna	7,0 ± 1,7	6,9 ± 2,0	0,753
ARV diastólica nocturna	7,5 ± 2,5	7,5 ± 3,1	0,887

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

### 6.1.5 TRATAMIENTO HABITUAL DE LOS PACIENTES

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra recibía tratamiento antihipertensivo al inicio de nuestro estudio, excepto aquellos pacientes remitidos sin ningún tratamiento previo desde el Servicio de Urgencias de nuestro hospital o bien desde las consultas de Atención Primaria. Un total de 25 pacientes (15,1%) de los 165 no recibía ningún tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio.

En la población de nuestro trabajo, casi la mitad de los pacientes tomaban antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) o diuréticos o una combinación de ambos y sólo una minoría de paciente tomaban vitamina D o análogos y suplementos de calcio (tabla 11).

**Tabla 11: Distribución del tratamiento antihipertensivo y suplementos de vitamina D/calcio al inicio del estudio**

Tratamiento	N	%
Diurético (incluidas tiazidas)	82	49,7
Tiazidas	46	28
Calcioantagonistas	57	34,8
Betabloqueante	30	18,3
IECA	48	29,3
ARA	84	51,2
Doxazosina	28	17,1
Inhibidores de la renina	5	3
Suplementos Vitamina D	4	2,5
Suplementos de calcio	2	1,2
Análogos de vitamina D	1	0,6
No tratamiento antihipertensivo	25	15,1

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas del receptor de angiotensina.

Existen numerosas combinaciones de antihipertensivos en el tratamiento de los pacientes estudiados, por lo que la suma de porcentajes excede de 100%.

### 6.1.6 VARIABLES ANALÍTICAS

Los valores medios de las diferentes variables analíticas estudiadas en nuestra muestra se recogen la siguiente tabla 12.

**Tabla 12: Valores medios de variables analíticas**

Variables analíticas (unidades)	Media $\pm$ DE	Valores de referencia
25(OH)D (ng/ml)	20,2 $\pm$ 9,1	<12 déficit 12-29 déficit moderado 30-80 valor recomendado
Hemoglobina (g/dl)	14,1 $\pm$ 1,5	12-16
INR ( <i>international normalized ratio</i> )	1,1 $\pm$ 0,5	0,8-1,2
TTPA (tiempo de tromboplastina P.A.) (segundos)	31,2 $\pm$ 4,7	+/- 6 segundos del control
Fibrinógeno (mg/dl)	344,2 $\pm$ 95,2	
Ácido úrico (mg/dl)	5,5 $\pm$ 1,8	2,6-6
TSH (mUI/l)	1,9 $\pm$ 1,1	0,35-4,9
Función renal (MDRD4) (ml/min)	81,5 $\pm$ 20,2	$\infty$
Albúmina (g/l)	43,0 $\pm$ 4,6	34-50
Sodio (mmol/l)	140,6 $\pm$ 3,0	135-145
Potasio (mmol/l)	4,3 $\pm$ 0,4	3,5-5,1
Calcio corregido por proteínas (mg/dl)	9,4 $\pm$ 1,0	8,5-10,5(no corregido)
Fósforo (mg/dl)	3,3 $\pm$ 0,5	2,7-4,5
Fosfatasa alcalina (U/l)	73,7 $\pm$ 20,9	25-128
Cociente Albúmina/Creatinina en orina ( $\mu$ g/mg)	47,9 $\pm$ 198,8	0-25
Colesterol (mg/dl)	191,4 $\pm$ 36,2	150-200
HDL (mg/dl)	47,9 $\pm$ 16,3	45-75
LDL calculado (mg/dl)	120,2 $\pm$ 32,6	50-150
Cociente colesterol total/HDL	5,1 $\pm$ 7,0	2-4,6
Triglicéridos (mg/dl)	119,3 $\pm$ 68,8	30-150
PCR (mg/l)	5,2 $\pm$ 11,3	0-8,0
PTHi [Mediana $\pm$ rango intercuartílico (RI)] (pg/ml)	61,2 (45,3 a 89,5)	15-70 (percentiles 2,5 y 97,5)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,8 $\pm$ 0,6	4-6
Renina en suero (o actividad de renina plasmática) (ng/ml/h)	3,6 $\pm$ 6,9	-Dieta normal en sodio: 100-160 mmol/día -Posición ortostática: 1,3-4,0 ng/ml/h -Posición supina 0,2-2,3 ng/ml/h

(Continúa de tabla 12)

<b>Aldosterona en suero (pg/ml)</b>	144,4 ± 110,5	-Dieta normal en sodio: 100-160 mmol/día -Posición ortostática: 40- 300 pg/ml -Posición supina 17-130 pg/ml
<b>Cociente aldosterona/renina o APR (Mediana ± rango intercuartílico) (ng/dl)/(ng/ml/h)</b>	10,4 (2,8 a 28,1)	>25 (ng/dl)/(ng/ml/h) sugieren hiperaldosteronismo primario

DE: desviación estándar; TSH: hormona estimulante de la tiroides; HDL: *High density lipoprotein*; LDL: *Low density lipoprotein*; PCR: proteína C reactiva; PTHi: Hormona paratiroidea; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada; RI: rango intercuartílico; ARP: actividad de renina plasmática.

## 6.1.7 ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO Y ELECTROCARDIOGRÁFICO

Un 53,3% de los pacientes de los que se dispuso de ecocardiografía (N= 85 pacientes) mostró datos de HVI por esta técnica. Se encontraron alteraciones de la relajación miocárdica en el 41,2% de sujetos a los que se realizó ecocardiografía, apreciándose dilatación auricular en el 58,8% de los casos. En la tabla 13 se recogen los valores recogidos mediante electrocardiograma y ecocardiografía en nuestro estudio.

**Tabla 13: Parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos**

<b>Parámetros Ecocardiográficos y ECG</b>	<b>Media y DE</b>	<b>Valores de referencia</b>
<b>FEVI (%)</b>	64,4 ± 9,2	>50%
<b>Diámetro aurícula izquierda (cm)</b>	4,1 ± 0,7	2,8 – 4,0 cm
<b>Voltaje Sokolow-Lyon (mm)</b>	21,1 ± 8,3	≥ 3,5 mV o 35 mm
<b>Voltaje Sokolow R aVL (mm)</b>	7,1 ± 4,4	≥ 1,1 mV o 11 mm
<b>Voltaje Sokolow ampliado (mm)</b>	21,6 ± 8,9	≥ 3,5 mV o 35 mm
<b>Voltaje Sokolow producto (mm*ms)</b>	1943,7 ± 941,6	> 3000 mm*ms (mujeres) > 4000 mm*ms (hombres)
<b>Voltaje Cornell (mm)</b>	16,1 ± 8,2	> 2,8 mV o 28 mm (hombres) > 2,0 mV o 20 mm (mujeres)
<b>Voltaje-duración Cornell (mm*ms)</b>	1531,2 ± 1073,1	>244 mV*ms o > 2440 mm*ms

DE: Desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Atendiendo a los diferentes criterios electrocardiográficos, entre un 6,3 y 18,9% de los pacientes de cuyo ECG se pudo disponer (N= 95 pacientes), presentaron datos de HVI.

## 6.2 DESCRIPCIÓN DEL PATRÓN DE REDUCCIÓN NOCTURNA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

### 6.2.1 RELACIÓN CON CONCENTRACIONES DE VITAMINA D

El análisis del patrón de reducción nocturna de la PA determinado por MAPA según los valores de vitamina D no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas (tabla 14).

**Tabla 14: Comparativas de patrones de reducción nocturna de presión arterial determinados mediante MAPA según concentraciones de vitamina D**

	<i>Dipper</i>	<i>Non-dipper</i>	<i>Extreme dipper</i>	<i>Riser</i>	p
<b>Concentraciones de Vitamina D (ng/ml)</b> <b>(Media ± DE)</b>	21,3 ± 11,0	19,2 ± 8,3	20,0 ± 1,0	21,3 ± 7,7	0,557

DE: desviación estándar

Posteriormente se comparó la concentración de vitamina D de los pacientes con patrón *dipper* con la de los que presentaron patrón *non-dipper*, sin encontrarse diferencias significativas [21,3 ± 11,0 ng/ml vs 19,2 ± 8,3 ng/ml (p= 0,214)]. Al agrupar los patrones *dipper* y *extreme-dipper* y compararlos con los patrones *non-dipper* y *riser* tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores de vitamina D [21,2 ± 10,7 ng/ml vs 19,7 ± 8,2 (p= 0,309)].



## 6.2.2 RELACIÓN CON CONCENTRACIONES DE PTH

Igualmente realizamos un análisis del patrón de reducción nocturna de la PA determinado por MAPA según la concentración de PTH comparando todos los patrones circadianos, sin encontrar una relación estadísticamente significativa (tabla 15).

**Tabla 15: Comparativas de patrones de reducción nocturna de presión arterial determinados mediante MAPA según concentraciones de PTH**

	<i>Dipper</i>	<i>Non-dipper</i>	<i>Extreme dipper</i>	<i>Riser</i>	p
<b>Concentraciones de PTH (pg/ml) (Media ± DE)</b>	68,7 ± 36,2	80,2 ± 57,6	61,7 ± 23,7	68,9 ± 40,5	0,522

DE: desviación estándar

Al igual que lo sucedido con la vitamina D, al comparar el patrón *dipper* con el *non-dipper* [68,7 ± 36,2 pg/ml vs 80,2 ± 57,6 (p= 0,208)] y al agrupar los patrones de reducción y los *non-dipper* con *riser* y realizar una comparativa, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa [68,3 ± 35,5 pg/ml vs 77,7 ± 54,3 pg/ml (p= 0,256)].

## 6.3 ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA D Y LAS DIFERENTES VARIABLES

### 6.3.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

#### 6.3.1.1 CORRELACIONES

Para intentar demostrar la principal hipótesis de trabajo, se analizaron las correlaciones entre los valores séricos de vitamina D y las diferentes variables recogidas de cada paciente.

En la tabla 16 se muestran únicamente las correlaciones estadísticamente significativas entre vitamina D y las variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas.

**Tabla 16: Variables con asociación estadísticamente significativa con las concentraciones de vitamina D**

Variables con asociaciones estadísticamente significativas con las concentraciones de vitamina D	$\beta$	IC de $\beta$ (95%)	$r^2$	r	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-0,092	-0,173 a -0,012	0,025	-0,177	0,025
TSH (mUI/l)	1,203	0,016 a 0,057	0,072	0,280	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	-1,778	-2,911 a -0,646	0,050	-0,236	0,002
PTH (pg/ml)	-1,075	-1,916 a -0,235	0,034	-0,201	0,013
Voltaje Sokolow RaVL (mm)	-0,092	-0,181 a -0,003	0,033	-0,207	0,044

IMC: índice de masa corporal; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; PTH: hormona paratiroidea

En cuanto a la asociación de vitamina D con la PA clínica y determinada mediante MAPA, no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa (tabla 17).

**Tabla 17: Correlaciones entre valores de PA clínica y MAPA con concentraciones de vitamina D**

Valores de PA clínica y MAPA (mm Hg)	r	p
PAS clínica	-0,115	0,164
PAD clínica	-0,042	0,609
PAS media 24 h	-0,102	0,190
PAS media diurna	-0,111	0,158
PAS media nocturna	-0,099	0,207
PAD media 24 h	0,007	0,931
PAD media diurna	-0,021	0,785
PAD media nocturna	-0,008	0,919
PAM 24 h	-0,084	0,285
PAM diurna	-0,104	0,183
PAM nocturna	-0,059	0,450
PP media 24 h	-0,115	0,142
PP media diurna	-0,112	0,155
PP media nocturna	-0,112	0,151
Variabilidad PAS (DE)	-0,025	0,748
Variabilidad PAD (DE)	-0,045	0,562
ARV sistólica 24 h	-0,048	0,556
ARV sistólica diurna	-0,067	0,409
ARV sistólica nocturna	0,017	0,836
ARV diastólica 24 h	-0,096	0,237
ARV diastólica diurna	-0,152	0,060
ARV diastólica nocturna	0,021	0,799

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

### 6.3.1.2 DIFERENCIA ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS

A continuación, se compararon las distintas variables cuantitativas según distintos puntos de corte de valores de vitamina D.

Al establecer las comparaciones de las variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas según un punto de corte de vitamina D de 20 ng/ml, sólo encontramos diferencias significativas en la concentración de triglicéridos (tabla 18).

**Tabla 18: Diferencia entre variables según concentraciones de vitamina D  $< o \geq 20$  ng/ml con relación estadísticamente significativa**

Variables	Vitamina D $< 20$ ng/ml	Vitamina D $\geq 20$ ng/ml	Diferencia de medias	IC diferencia de medias	p
Triglicéridos (pg/ml)	131,6 $\pm$ 82,4	106,9 $\pm$ 49,1	24,719	-45,613 a -3,825	0,021

IC: intervalo de confianza.

En cuanto a los valores de las variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D  $< o \geq 20$  ng/ml, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa (tabla 19).

**Tabla 19: Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D  $< o \geq 20$  ng/ml**

Variables PA (mm Hg)	Vitamina D $< 20$ ng/ml	Vitamina D $\geq 20$ ng/ml	p
PAS clínica	154,1 $\pm$ 26,5	147,8 $\pm$ 23,4	0,125
PAD clínica	85,4 $\pm$ 14,8	84,1 $\pm$ 11,8	0,557
PAS media 24 h	133,4 $\pm$ 19,0	129,2 $\pm$ 15,6	0,123
PAS media diurna	136,0 $\pm$ 19,2	131,6 $\pm$ 16,0	0,116
PAS media nocturna	126,7 $\pm$ 20,6	122,4 $\pm$ 16,8	0,147
PAD media 24 h	76,1 $\pm$ 13,9	75,5 $\pm$ 9,9	0,723
PAD media diurna	78,5 $\pm$ 14,6	77,5 $\pm$ 10,3	0,628
PAD media nocturna	70,4 $\pm$ 14,5	69,9 $\pm$ 11,2	0,794
PAM 24 h	96,9 $\pm$ 14,0	94,6 $\pm$ 10,2	0,234
PAM diurna	99,2 $\pm$ 14,4	95,7 $\pm$ 15,0	0,128
PAM nocturna	90,4 $\pm$ 14,5	88,7 $\pm$ 11,4	0,396
PP media 24 h	57,2 $\pm$ 15,4	53,7 $\pm$ 14,2	0,128
PP media diurna	57,4 $\pm$ 15,4	54,0 $\pm$ 14,6	0,148
PP media nocturna	56,2 $\pm$ 16,9	52,5 $\pm$ 14,2	0,138
Variabilidad PAS (DE)	13,7 $\pm$ 3,3	14,0 $\pm$ 5,1	0,672
Variabilidad PAD (DE)	10,2 $\pm$ 2,1	10,2 $\pm$ 2,6	0,979
ARV sistólica 24 h	9,4 $\pm$ 2,1	9,3 $\pm$ 4,0	0,831
ARV sistólica diurna	9,5 $\pm$ 2,3	9,3 $\pm$ 3,7	0,749
ARV sistólica nocturna	9,6 $\pm$ 3,3	9,1 $\pm$ 3,5	0,441
ARV diastólica 24 h	7,1 $\pm$ 1,5	7,0 $\pm$ 2,2	0,727
ARV diastólica diurna	7,0 $\pm$ 1,7	6,8 $\pm$ 1,9	0,551
ARV diastólica nocturna	7,7 $\pm$ 2,8	7,3 $\pm$ 2,6	0,408

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

Cuando se establecieron las comparaciones de las variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas para un

punto de corte de vitamina D de 30 ng/ml, no se encontraron diferencias significativas. Al igual que en el caso del punto de corte 20 ng/ml, tampoco encontramos diferencias significativas entre las cifras de PA clínica y la determinada por MAPA (tabla 20).

**Tabla 20: Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D  $< o \geq 30$  ng/ml**

Variables PA (mm Hg)	Vitamina D $< 30$ ng/ml	Vitamina D $\geq 30$ ng/ml	p
PAS clínica	151,5 $\pm$ 25,9	147,5 $\pm$ 19,5	0,520
PAD clínica	85,3 $\pm$ 13,7	81,3 $\pm$ 10,2	0,230
PAS media 24 h	131,9 $\pm$ 17,7	126,9 $\pm$ 15,6	0,221
PAS media diurna	134,5 $\pm$ 18,0	129,2 $\pm$ 15,8	0,209
PAS media nocturna	125,3 $\pm$ 19,1	119,7 $\pm$ 17,3	0,210
PAD media 24 h	75,9 $\pm$ 12,5	75,3 $\pm$ 8,3	0,801
PAD media diurna	78,1 $\pm$ 13,1	77,3 $\pm$ 8,8	0,707
PAD media nocturna	70,2 $\pm$ 13,3	69,7 $\pm$ 10,3	0,853
PAM 24 h	96,2 $\pm$ 12,6	93,1 $\pm$ 8,8	0,276
PAM diurna	97,9 $\pm$ 15,4	95,1 $\pm$ 8,9	0,276
PAM nocturna	89,9 $\pm$ 13,3	87,1 $\pm$ 11,2	0,358
PP media 24 h	56,0 $\pm$ 15,0	51,5 $\pm$ 13,6	0,199
PP media diurna	56,3 $\pm$ 15,1	51,9 $\pm$ 14,5	0,213
PP media nocturna	55,0 $\pm$ 16,1	50,0 $\pm$ 11,8	0,175
Variabilidad PAS (DE)	14,0 $\pm$ 4,4	13,0 $\pm$ 3,7	0,317
Variabilidad PAD (DE)	10,2 $\pm$ 2,3	9,9 $\pm$ 2,5	0,561
ARV sistólica 24 h	9,4 $\pm$ 3,2	9,2 $\pm$ 2,8	0,826
ARV sistólica diurna	9,4 $\pm$ 3,1	9,1 $\pm$ 3,0	0,634
ARV sistólica nocturna	9,2 $\pm$ 3,3	10,1 $\pm$ 3,7	0,290
ARV diastólica 24 h	7,0 $\pm$ 1,9	6,8 $\pm$ 1,8	0,661
ARV diastólica diurna	7,0 $\pm$ 1,8	6,5 $\pm$ 1,9	0,311
ARV diastólica nocturna	7,4 $\pm$ 2,7	8,1 $\pm$ 2,8	0,284

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

Cuando se compararon las diferencias entre variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas de los pacientes con

valores  $\geq 30$  ng/ml de 25(OH)D y aquellos que presentaba deficiencia de esta vitamina ( $< 20$  ng/ml), sólo se encontró diferencias significativas en la concentración de PTH (tabla 21).

**Tabla 21: Diferencia entre variables según concentraciones de vitamina D  $< 20$  ng/ml con relación estadísticamente significativa**

Variables	Vitamina D $< 20$ ng/ml	Vitamina D $\geq 30$ ng/ml	Diferencia de medias	IC diferencia de medias	p
PTHi (pg/ml)	81,6 $\pm$ 53,6	54,5 $\pm$ 28,2	-27,056	-53,122 a -0,990	0,042

PTHi: Hormona paratiroidea; IC: intervalo de confianza.

Al igual que en los anteriores casos con puntos de corte menores de 20 ng/ml y de 30 ng/ml, con cifras de vitamina D  $< 20$  ng/ml y  $\geq 30$  ng/ml tampoco encontramos diferencias significativas entre las cifras de PA clínica y la determinada por MAPA (tabla 22).

**Tabla 22: Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y ≥ 30 ng/ml**

<b>Variables PA (mm Hg)</b>	<b>Vitamina D &lt; 20 ng/ml</b>	<b>Vitamina D ≥ 30 ng/ml</b>	<b>p</b>
PAS clínica	154,1 ± 26,5	147,5 ± 19,5	0,313
PAD clínica	85,4 ± 14,8	81,3 ± 10,2	0,259
PAS media 24 h	133,4 ± 19,0	126,9 ± 15,6	0,154
PAS media diurna	136,0 ± 19,2	129,2 ± 15,0	0,141
PAS media nocturna	126,7 ± 20,6	119,7 ± 17,3	0,158
PAD media 24 h	76,1 ± 13,9	75,3 ± 8,6	0,738
PAD media diurna	78,5 ± 14,6	77,3 ± 8,8	0,632
PAD media nocturna	70,4 ± 14,5	69,7 ± 10,3	0,823
PAM 24 h	96,9 ± 14,0	93,1 ± 8,8	0,125
PAM diurna	99,4 ± 14,3	95,1 ± 8,9	0,097
PAM nocturna	90,4 ± 14,5	87,1 ± 11,2	0,332
PP media 24 h	57,2 ± 15,4	51,5 ± 13,6	0,127
PP media diurna	57,4 ± 15,4	51,9 ± 14,5	0,141
PP media nocturna	56,2 ± 16,9	50,0 ± 11,8	0,116
Variabilidad PAS (DE)	13,7 ± 3,3	13,0 ± 3,7	0,380
Variabilidad PAD (DE)	10,2 ± 2,1	9,9 ± 2,5	0,596
ARV sistólica 24 h	9,4 ± 2,1	9,2 ± 2,8	0,730
ARV sistólica diurna	9,5 ± 2,3	9,1 ± 3,0	0,534
ARV sistólica nocturna	9,6 ± 3,3	10,1 ± 3,7	0,520
ARV diastólica 24 h	7,1 ± 1,5	6,8 ± 1,8	0,619
ARV diastólica diurna	7,0 ± 1,7	6,5 ± 1,9	0,290
ARV diastólica nocturna	7,7 ± 2,8	8,1 ± 2,8	0,533

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

Al comparar las variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas de los pacientes entre valores < 12 ng/ml de vitamina D con ≥ 30 ng/ml se encontraron diferencias significativas con el peso, IMC, HDL, Triglicéridos, PTH y HbA<sub>1c</sub> (tabla 23).

**Tabla 23: Diferencias estadísticamente significativas entre variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas comparando sujetos con déficit grave de vitamina D con aquellos con concentraciones > 30 ng/ml**

Variables	Vitamina D < 12 ng/ml	Vitamina D ≥ 30 ng/ml	Diferencia de medias	IC diferencia de medias	p
<b>Peso (kg)</b>	84,5 ± 16,0	73,4 ± 10,9	-11,033	-19,535 a -2,532	0,012
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,6 ± 5,5	27,8 ± 3,5	-3,848	-6,711 a -0,984	0,010
<b>HDL (mg/dl)</b>	40,0 ± 14,1	51,3 ± 18,4	11,298	1,207 a 21,389	0,029
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	161,0 ± 124,1	95,4 ± 41,0	-65,643	-123,037 a -8,250	0,026
<b>PTHi (pg/ml)</b>	106,9 ± 84,0	54,5 ± 28,2	-52,367	-92,558 a -12,176	0,013
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	6,2 ± 0,8	5,7 ± 0,4	-0,513	-0,934 a -0,093	0,018

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; HDL: *High density lipoprotein*; PTHi: hormona paratiroidea.

Al analizar las variables de PA determinada en la clínica y mediante MAPA, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con déficit grave de vitamina D (< 12 ng/ml) y aquellos con concentraciones normales (≥ 30 ng/ml) (tabla 24).



**Tabla 24: Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de vitamina D < 12 ng/ml y ≥ 30 ng/ml**

Variables PA (mm Hg)	Vitamina D < 12 ng/ml	Vitamina D ≥ 30 ng/ml	p
PAS clínica	155,8 ± 34,5	147,5 ± 19,5	0,367
PAD clínica	81,9 ± 18,3	81,3 ± 10,2	0,905
PAS media 24 h	133,5 ± 17,3	126,9 ± 15,6	0,193
PAS media diurna	136,1 ± 18,0	129,2 ± 15,8	0,190
PAS media nocturna	127,2 ± 16,7	119,7 ± 17,3	0,153
PAD media 24 h	74,3 ± 17,6	75,3 ± 8,3	0,803
PAD media diurna	76,6 ± 18,8	77,3 ± 8,8	0,870
PAD media nocturna	70,7 ± 19,0	69,7 ± 10,3	0,835
PAM 24 h	96,4 ± 15,1	93,1 ± 8,8	0,376
PAM diurna	98,8 ± 16,0	95,1 ± 8,9	0,359
PAM nocturna	90,5 ± 13,7	87,1 ± 11,2	0,373
PP media 24 h	59,2 ± 17,9	51,5 ± 13,6	0,122
PP media diurna	59,2 ± 17,8	51,9 ± 14,5	0,133
PP media nocturna	56,5 ± 21,3	50,0 ± 11,8	0,224
Variabilidad PAS (DE)	13,2 ± 3,0	13,0 ± 3,7	0,845
Variabilidad PAD (DE)	9,6 ± 2,6	9,9 ± 2,5	0,686
ARV sistólica 24 h	10,0 ± 2,0	9,2 ± 2,8	0,294
ARV sistólica diurna	10,3 ± 2,3	9,1 ± 3,0	0,140
ARV sistólica nocturna	9,3 ± 3,0	10,1 ± 3,7	0,450
ARV diastólica 24 h	7,3 ± 1,6	6,8 ± 1,8	0,371
ARV diastólica diurna	7,7 ± 1,9	6,5 ± 1,9	0,063
ARV diastólica nocturna	6,8 ± 1,8	8,1 ± 2,8	0,084

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*.

La diferencia del cociente aldosterona/ARP (ng/dl)/(ng/ml/h) según concentraciones de vitamina D no fue estadísticamente significativa: 9,1 (RI: 2,5 a 48,9) (ng/dl)/(ng/ml/h) en pacientes con vitamina D < 20 ng/ml frente a 10,5 (RI: 2,6 a 25,6) (ng/dl)/(ng/ml/h) en pacientes con vitamina D ≥ 20 ng/ml (p 0,968). Tampoco se apreció correlación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y el cociente aldosterona/renina (r= 0,112; p= 0,351).

### **6.3.2 RIESGO CARDIOVASCULAR**

En cuanto al riesgo cardiovascular determinado por la escala SCORE, no se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los grupos de pacientes según la concentración de vitamina D. Los pacientes de los grupos de  $<20$  ng/ml y  $\geq 20$  ng/ml de vitamina D presentaron una puntuación de SCORE de  $1,8 \pm 2,2\%$  vs.  $1,3 \pm 1,7\%$ , respectivamente ( $p= 0,239$ ). Los de los grupos de valores de vitamina D  $< 30$  ng/ml y  $> 30$  ng/ml mostraron un riesgo vascular por SCORE de  $1,6 \pm 2,0\%$  vs.  $1,5 \pm 2,0\%$ , respectivamente ( $p= 0,847$ ). Los de los grupos de concentraciones de vitamina D  $< 12$  ng/ml y  $> 30$  ng/ml, presentaron un riesgo vascular de  $1,5 \pm 0,9\%$  vs.  $1,5 \pm 2,0\%$  respectivamente ( $p= 0,924$ ) y los de los grupos de valores de vitamina D  $< 20$  ng/ml y  $> 30$  ng/ml, mostraron una puntuación en la escala SCORE de  $1,8 \pm 2,2\%$  vs.  $1,5 \pm 2,0\%$ , respectivamente ( $p= 0,601$ ).

### **6.3.3 VARIABLES CUALITATIVAS**

También realizamos un estudio de las variables cualitativas descritas al inicio del apartado de resultados en el grupo de pacientes con concentraciones inferiores y superiores a 20 ng/ml de 25(OH)D, apreciando que entre los pacientes **hipertensos con déficit de vitamina D** existía una **proporción significativamente superior de sujetos fumadores** [25,3% de los pacientes con déficit de vitamina D vs. 12,2% entre aquellos sin déficit de vitamina D,  $p= 0,037$ ; OR= 2,371 (IC de la OR de 1,037 a 5,421)].

Asimismo, se evidenció una mayor **proporción de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda** entre los sujetos con déficit de vitamina D

comparado con los pacientes con cifras normales de la vitamina [67,4% vs. 41,0%,  $p=0,015$ , OR= 2,971 (IC de la OR de 1,223 a 7,214)].

En relación al tratamiento recibido, se encontró una mayor proporción de pacientes **en tratamiento con calcio antagonistas** entre los sujetos con déficit de vitamina D frente a los que presentaban concentraciones de vitamina normales [33,7% vs. 25,9%,  $p=0,019$ ; OR= 2,188 (IC de la OR de 1,131 a 4,234)]. También se encontró **un mayor empleo de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)** entre los pacientes con déficit de vitamina D frente a los que presentaron valores normales [66,3% vs. 35,8%,  $p<0,001$ ; OR= 3,522 (IC de la OR de 1,852 a 6,699)]. Con el resto de variables cualitativas no se encontraron diferencias significativas comparando su presencia entre los hipertensos con y sin déficit de vitamina D.

### **6.3.4 ESTUDIO DE LAS VARIABLES SEGÚN CUARTILES DE VITAMINA D**

Se analizaron las diferencias de las distintas variables estudiadas comparando los sujetos situados en los cuartiles superior e inferior de los valores de vitamina D, encontrando diferencias significativas solo en la concentración de triglicéridos, como se muestra en la tabla 25.

**Tabla 25: Variables con diferencias significativas en la comparación entre cuartil superior e inferior de concentraciones de vitamina D**

Variables	Cuartiles Vitamina D		p (ANOVA)
	1º 0-14 ng/ml (Media ± DE)	4º >25 ng/ml (Media ± DE)	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	141,7 ± 98,8	97,4 ± 43,7	0,018

DE: desviación estándar

## 6.4 ASOCIACIONES ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PTH Y LAS DIFERENTES VARIABLES

### 6.4.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

#### 6.4.1.1 CORRELACIONES

Al igual que el estudio realizado con los valores de vitamina D, se analizaron las correlaciones entre concentraciones séricas de PTH y las diferentes variables. En la tabla 26 se muestran las correlaciones significativas entre PTH y las variables antropométricas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas.

**Tabla 26: Variables con asociación estadísticamente significativa con la concentración de PTH**

Variables con asociación estadísticamente significativa con la concentración de PTH	$\beta$	IC de $\beta$ (95%)	$r^2$	r	p
Edad (años)	0,131	0,082 a 0,179	0,150	0,395	<0,001
Talla (cm)	-0,044	-0,076 a -0,012	0,040	-0,216	0,008
25(OH)D (ng/ml)	-0,038	-0,067 a -0,008	0,034	-0,201	0,013
Hemoglobina (g/dl)	-0,009	-0,014 a -0,003	0,062	-0,210	0,013
INR ( <i>international normalized ratio</i> )	0,005	0,003 a 0,007	0,210	0,466	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	0,545	0,241 a 0,850	0,097	0,325	0,001
Ácido úrico (mmol/l)	0,007	0,000 a 0,013	0,027	0,186	0,036
Función renal (MDRD) (ml/min)	-0,193	-0,251 a -0,135	0,216	-0,470	<0,001
Fosfatasa alcalina (U/l)	0,081	0,013 a 0,149	0,030	0,192	0,020
Albúmina/Creatinina en orina ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	1,568	0,932 a 2,204	0,134	0,374	<0,001
Tamaño aurícula izquierda ( $\text{cm}^2$ )	0,003	0,000 a 0,006	0,056	0,261	0,020

(continúa de tabla 26)

<b>Voltaje Sokolow RaVL (mm)</b>	0,023	0,004 a 0,043	0,049	0,244	0,021
<b>Voltaje Cornell (mm)</b>	0,079	0,045 a 0,112	0,191	0,447	<0,001
<b>Voltaje-duración Cornell (mm*ms)</b>	13,865	9,956 a 17,773	0,356	0,603	<0,001

Los valores de PTH presentaron una correlación estadísticamente significativa con diferentes variables de TA determinadas mediante MAPA. Se apreció correlación directa con la presión del pulso (PP) de 24 h, diurna y nocturna, además de con la variabilidad de la PA sistólica de 24 h y diurna determinada mediante ARV (*average real variability*) (tabla 27).

**Tabla 27: Variables de PA con asociación estadísticamente significativas con la concentración de PTH**

<b>Variables de PA con asociación estadísticamente significativas con la concentración de PTH</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC de <math>\beta</math> (95%)</b>	<b><math>r^2</math></b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>PP media 24 h</b>	0,066	0,018 a 0,115	0,046	0,215	0,008
<b>PP media diurna</b>	0,066	0,017 a 0,115	0,045	0,211	0,009
<b>PP media nocturna</b>	0,069	0,018 a 0,121	0,045	0,212	0,008
<b>ARV sistólica 24 h</b>	0,011	<0,001 a 0,022	0,028	0,168	0,043
<b>ARV sistólica diurna</b>	0,013	0,002 a 0,023	0,039	0,199	0,017

Se adjuntan también todas las variables de PA determinadas mediante MAPA y su relación con PTH, fuese o no estadísticamente significativa en la siguiente tabla (tabla 28).

**Tabla 28: Correlaciones entre valores de PA clínica y MAPA con las concentraciones de PTH**

Valores de PA clínica y MAPA (mm Hg)	r	p
PAS clínica	0,009	0,920
PAD clínica	-0,112	0,189
PAS media 24 h	0,081	0,322
PAS media diurna	0,070	0,388
PAS media nocturna	0,121	0,137
PAD media 24 h	-0,149	0,066
PAD media diurna	-0,154	0,058
PAD media nocturna	-0,081	0,320
PAM 24 h	-0,002	0,979
PAM diurna	0,011	0,893
PAM nocturna	0,078	0,338
<b>PP media 24 h</b>	<b>0,215</b>	<b>0,008</b>
<b>PP media diurna</b>	<b>0,211</b>	<b>0,009</b>
<b>PP media nocturna</b>	<b>0,212</b>	<b>0,008</b>
Variabilidad PAS (DE)	0,019	0,813
Variabilidad PAD (DE)	-0,109	0,179
<b>ARV sistólica 24 h</b>	<b>0,168</b>	<b>0,043</b>
<b>ARV sistólica diurna</b>	<b>0,199</b>	<b>0,017</b>
ARV sistólica nocturna	0,040	0,635
ARV diastólica 24 h	0,093	0,268
ARV diastólica diurna	0,143	0,087
ARV diastólica nocturna	-0,017	0,844

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*;

#### 6.4.1.2 DIFERENCIA ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS

De la misma forma que se ha realizado con la vitamina D, se estableció una comparación entre las diferentes variables cuantitativas según fuesen las concentraciones de PTH menores o mayores a 70 pg/ml. En la tabla 29 se recogen las variables con las que se han encontrado diferencias significativas con el punto de corte que define hiperparatiroidismo secundario.

**Tabla 29: Diferencia entre variables según concentraciones de PTH < o  $\geq$  70 pg/ml con relación estadísticamente significativa**

Variables	PTH < 70 pg/ml	PTH $\geq$ 70 pg/ml	Diferencia de medias	IC diferencia de medias	p
Edad (años)	53,9 $\pm$ 16,3	66,1 $\pm$ 12,4	-12,242	-16,706 a -7,778	<0,001
Talla (cm)	165,3 $\pm$ 10,0	161,7 $\pm$ 9,2	3,626	0,484 a 6,768	0,024
25(OH)D (ng/ml)	21,6 $\pm$ 9,6	17,9 $\pm$ 7,8	3,707	0,853 a 6,560	0,011
Hemoglobina (g/dl)	14,4 $\pm$ 1,5	13,7 $\pm$ 1,6	0,730	0,234 a 1,227	0,004
Fibrinógeno (mg/dl)	328,6 $\pm$ 90,3	364,1 $\pm$ 98,4	-36,005	-71,022 a -0,987	0,044
Ácido úrico (mg/dl)	5,1 $\pm$ 1,5	6,1 $\pm$ 2,0	-0,970	-1,607 a -0,333	0,003
Función renal (MDRD4) (ml/min)	85,9 $\pm$ 16,7	74,2 $\pm$ 23,4	11,642	5,451 a 17,833	0,001
Albúmina (g/l)	43,6 $\pm$ 4,5	41,9 $\pm$ 4,5	1,737	0,197 a 3,276	0,027
LDL ((mg/dl)	124,0 $\pm$ 32,9	113,8 $\pm$ 31,5	10,239	-0,099 a 20,576	0,052
Cociente colesterol Total/HDL	5,8 $\pm$ 8,8	4,0 $\pm$ 0,9	1,740	-0,005 a 20,482	0,051
Fosfatasa alcalina (U/l)	70,7 $\pm$ 20,3	78,5 $\pm$ 21,2	-7,750	-14,454 a -1,046	0,024
Renina (ng/ml/h)	4,4 $\pm$ 8,0	1,7 $\pm$ 2,6	2,665	0,153 a 5,176	0,038
Albúmina/Creatinina en orina ( $\mu$ g/mg)	16,0 $\pm$ 34,3	97,7 $\pm$ 313,0	-81,681	-162,140 a -1,221	0,047

LDL: Low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein;

El cociente aldosterona/ARP en el grupo de pacientes con PTH  $\geq$ 70 pg/ml fue superior al que presentaron los pacientes con PTH < 70 pg/ml, siendo de 12,3 (RI: 4,2 a 44,0) (ng/dl)/(ng/ml/h) frente a 9,1 (RI: 2,4 a 25,6) (ng/dl)/(ng/ml/h), respectivamente, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,289). Tampoco se apreció correlación estadísticamente significativa entre los valores de PTH y el cociente aldosterona/ARP (r= 0,119; p= 0,331).



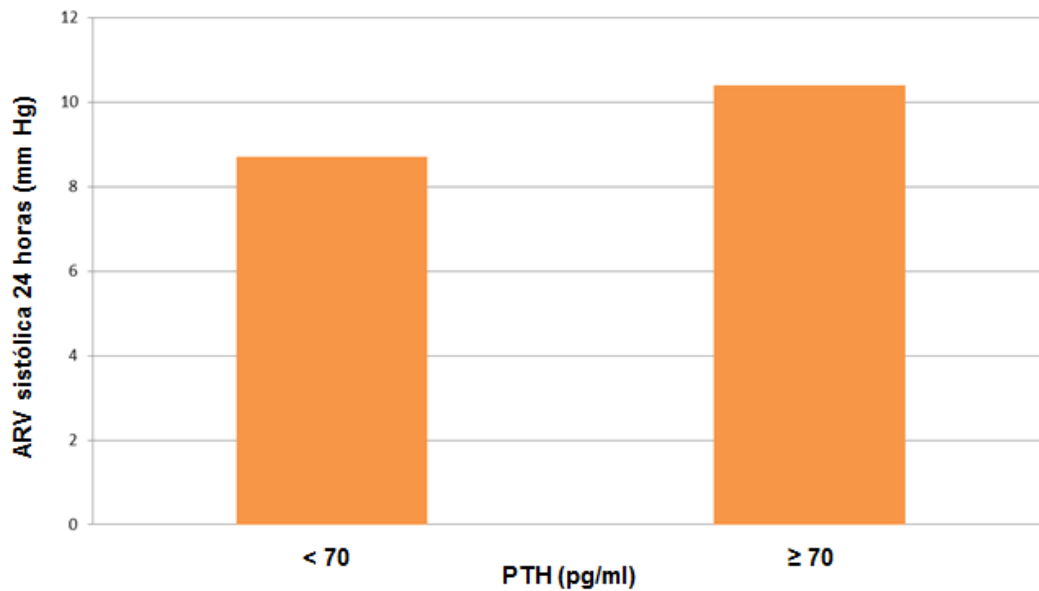
En la tabla 30 se muestran la comparación de las cifras de PA clínica y obtenidas por MAPA, así como de la variabilidad de la PA determinada mediante *average real variability* (AVR).

**Tabla 30: Diferencia entre variables de PA clínica y determinada mediante MAPA según concentraciones de PTH < y ≥ 70 pg/ml**

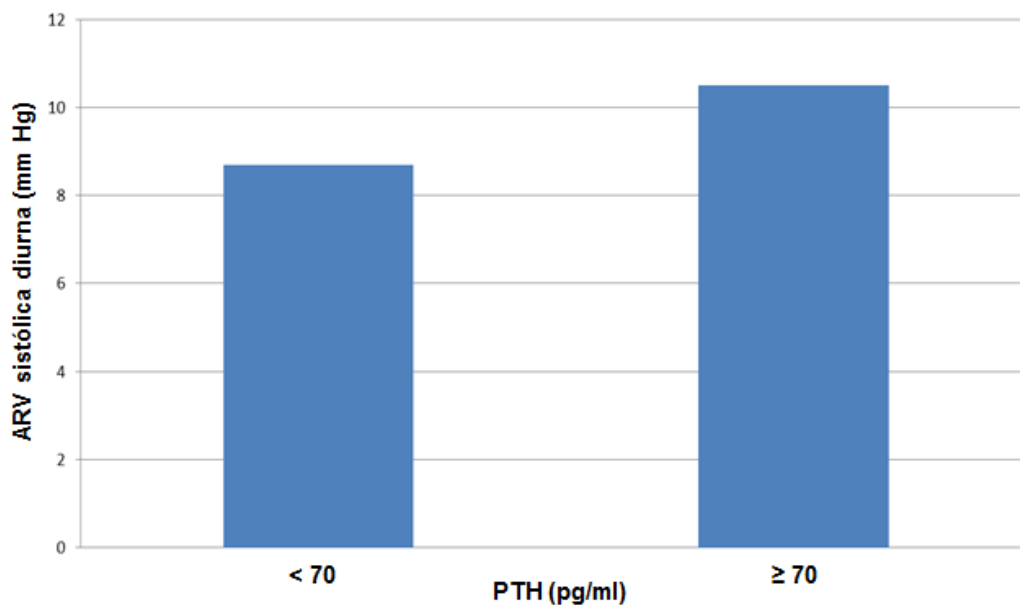
Variables	PTH < 70 pg/ml	PTH ≥ 70 pg/ml	p
PAS clínica (mm Hg)	150,5 ± 22,4	151,1 ± 29,3	0,750
PAD clínica (mm Hg)	85,6 ± 12,2	83,4 ± 15,1	0,319
PAS media 24 h (mm Hg)	131,1 ± 15,8	131,7 ± 20,1	0,820
PAS media diurna (mm Hg)	133,5 ± 16,2	134,4 ± 20,2	0,752
PAS media nocturna (mm Hg)	124,1 ± 16,7	125,3 ± 22,2	0,695
PAD media 24 h (mm Hg)	76,7 ± 10,9	74,3 ± 13,7	0,252
PAD media diurna (mm Hg)	79,0 ± 11,4	76,4 ± 14,4	0,236
PAD media nocturna (mm Hg)	70,3 ± 12,6	69,3 ± 13,5	0,507
PAM 24 h (mm Hg)	96,0 ± 11,1	95,5 ± 14,0	0,820
PAM diurna (mm Hg)	96,4 ± 15,0	97,8 ± 14,8	0,887
PAM nocturna (mm Hg)	89,2 ± 12,0	90,1 ± 14,7	0,665
PP media 24 h (mm Hg)	54,3 ± 14,0	57,3 ± 16,3	0,211
PP media diurna (mm Hg)	54,5 ± 14,4	57,9 ± 15,9	0,154
PP media nocturna (mm Hg)	53,4 ± 14,1	56,0 ± 17,9	0,307
<b>Variabilidad PAS (DE) (mm Hg)</b>	<b>13,3 ± 3,8</b>	<b>14,9 ± 4,9</b>	<b>0,019</b>
Variabilidad PAD (DE) (mm Hg)	10,2 ± 2,3	10,2 ± 10,3	0,962
<b>ARV sistólica 24 h (mm Hg)</b>	<b>8,7 ± 2,1</b>	<b>10,4 ± 4,1</b>	<b>0,004</b>
<b>ARV sistólica diurna (mm Hg)</b>	<b>8,7 ± 2,3</b>	<b>10,5 ± 3,8</b>	<b>0,002</b>
ARV sistólica nocturna (mm Hg)	9,1 ± 3,3	9,7 ± 3,6	0,310
<b>ARV diastólica 24 h (mm Hg)</b>	<b>6,7 ± 1,3</b>	<b>7,5 ± 2,4</b>	<b>0,038</b>
<b>ARV diastólica diurna (mm Hg)</b>	<b>6,6 ± 1,4</b>	<b>7,4 ± 2,3</b>	<b>0,018</b>
ARV diastólica nocturna (mm Hg)	7,5 ± 2,7	7,6 ± 2,8	0,801

DE: desviación estándar; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; PP, presión del pulso; ARV, *average real variability*;

Las figuras 9 y 10 muestran la diferencia significativa del ARV sistólico de 24 horas y diurno cuando las concentraciones de PTH son menores y mayores a 70 pg/ml.



**Figura 9: Diferencia entre la ARV sistólica 24 h (mm Hg) según concentraciones de PTH menores o mayores de 70 pg/m ( $p=0,004$ )**



**Figura 10: Diferencia entre ARV sistólica diurna (mm Hg) según concentraciones de PTH menores o mayores de 70 pg/ml ( $p=0,002$ )**

### 6.4.2 RIESGO CARDIOVASCULAR

En cuanto al riesgo cardiovascular determinado por la escala SCORE, no se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los grupos de pacientes según sus valores de PTH. Los pacientes de los grupos de  $<70$  ng/ml y  $\geq 70$  pg/ml de PTH presentaron una puntuación de SCORE de  $1,5 \pm 1,8\%$  vs.  $1,7 \pm 2,2\%$ , respectivamente ( $p=0,634$ ).

### 6.4.3 VARIABLES CUALITATIVAS

También realizamos una comparación de las variables cualitativas entre los pacientes según presentaran concentraciones inferiores y superiores a 70 pg/ml de PTH. En dicho análisis, se apreció que **entre los pacientes hipertensos con hiperparatiroidismo** existía una **proporción significativamente superior de sujetos con antecedentes personales de cardiopatía isquémica** comparado con los pacientes con PTH normal [11,5% vs. 2,0%, respectivamente;  $p=0,010$ ; OR= 6,481 (IC de la OR de 1,301 a 32,294)]. Asimismo, se encontró una mayor **proporción de pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica** entre los sujetos con hiperparatiroidismo comparado con los que presentaban valores normales de PTH [14,8% vs. 1,0%, respectivamente;  $p<0,001$ ; OR= 17,481 (IC de la OR de 2,156 a 141,740)].

En relación el tratamiento, los pacientes con hiperparatiroidismo secundario **recibían diuréticos en mayor proporción** que los sujetos con PTH normal [64,5% vs. 40,8%, respectivamente;  $p=0,003$ ; OR= 2,641 (IC de la

OR de 1,376 a 5,068)]. Asimismo, la **proporción de pacientes tratados con ARA fue significativamente superior** entre los que presentaban hiperparatiroidismo secundario frente a los que presentaban PTH normal [62,3% vs. 44,7%, respectivamente;  $p=0,029$ ; OR= 2,047 (IC de la OR de 1,072 a 3,911)]. Los pacientes con valores elevados de PTH **recibían doxazosina en mayor proporción** que los que presentaban PTH normal [26,2% vs. 11,7%, respectivamente;  $p=0,016$ ; OR= 2,696 (IC de la OR de 1,177 a 6,179)]. **El consumo de inhibidores de la renina fue superior** en los pacientes con hiperparatiroidismo respecto a los que tenían PTH normal [6,6% vs. 1,0%, respectivamente;  $p=0,044$ ; OR= 7,158 (IC de la OR de 0,781 a 65,586)].

Por otro lado, la **proporción de pacientes con variabilidad aumentada (desviación estándar de la PA sistólica  $\geq 18$  mm Hg) fue superior** entre los que tenían hiperparatiroidismo en comparación con los sujetos que presentaban PTH normal [19,4% vs. 8,7%, respectivamente;  $p=0,047$ ; OR= 2,507 (IC de la OR de 0,989 a 6,352)]. Igualmente, los pacientes con hiperparatiroidismo presentaron una **mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda** respecto a los sujetos con PTH normal [69,2% vs. 43,5%, respectivamente;  $p=0,017$ ; OR= 2,925 (IC de la OR de 1,194 a 7,163)]. Con el resto de variables cualitativas no se encontraron diferencias significativas comparando su presencia entre los hipertensos con y sin hiperparatiroidismo secundario.

#### 6.4.4 ESTUDIO DE LAS VARIABLES SEGÚN CUARTILES DE PTH

Al igual que hemos hecho con la vitamina D, realizamos una comparación de las diferentes variables cuantitativas entre los cuartiles inferior y superior de PTH. En la tabla 31 se muestran las variables en las que se encontró alguna asociación estadísticamente significativa.

**Tabla 31: Variables con diferencias significativas en la comparación entre cuartil superior e inferior de concentraciones de PTH**

Variables	Cuartiles PTH		p (ANOVA)
	1º 0-45,4 pg/ml (Media ± DE)	4º ≥ 89,7 pg/ml (Media ± DE)	
Edad (años)	52,3 ± 16,9	68,2 ± 11,9	< 0,001
Talla (cm)	166,2 ± 10,8	161,0 ± 8,5	0,024
IMC (Kg/cm²)	27,5 ± 3,7	30,1 ± 5,3	0,019
Hemoglobina (g/dl)	14,5 ± 1,6	13,7 ± 1,7	0,047
INR ( <i>international normalized ratio</i> )	1,0 ± 0,0	1,3 ± 0,9	0,034
TTPA (segundos)	29,3 ± 2,7	32,3 ± 6,5	0,041
Ácido úrico (mg/dl)	5,1 ± 1,6	6,1 ± 1,9	0,031
TSH (mUI/l)	1,6 ± 0,8	2,1 ± 1,0	0,035
Filtrado glomerular (MDRD) (ml/min)	86,0 ± 16,4	70,5 ± 24,6	0,002
Albúmina (g/l)	44,7 ± 4,6	42,1 ± 5,1	0,034
LDL (mg/dl)	127,1 ± 31,2	111,8 ± 34,1	0,045
Fosfatasa alcalina (U/l)	72,5 ± 18,1	83,7 ± 19,4	0,012
Voltaje x duración Cornell (mm*ms)	1258,1 ± 543,4	2041,6 ± 1712,1	0,041
ARV sistólica 24 h (mm Hg)	8,8 ± 2,1	10,0 ± 2,3	0,038

IMC: índice de masa corporal; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; LDL: *low density variability*; ARV: *average real variability*.

## 6.5 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO AL DÉFICIT DE VITAMINA D Y SUJETOS CON CONCENTRACIONES NORMALES DE PTH Y VITAMINA D

Realizamos un estudio comparativo de las diferentes variables analizadas, antropométricas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y medidas de PA clínica y determinada por MAPA, entre dos grupos: uno con valores de vitamina D  $\geq 20$  ng/ml y PTH normal (N= 57 pacientes) y otro grupo que presenta hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D con concentraciones  $< 20$  ng/ml (N= 37 pacientes). Los resultados, detallando sólo aquellas variables con las que se encontró una diferencia estadísticamente significativa, se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 32: Comparación de variables cuantitativas según concentraciones de vitamina D  $< 20$  ng/ml y PTH  $\geq 70$  pg/ml con valores de vitamina D  $\geq 20$  ng/ml y PTH  $< 70$  pg/ml**

Variables	VIT.D $\geq 20$ ng/ml y PTH $< 70$ pg/ml (N 57)	VIT.D $< 20$ ng/ml y PTH $\geq 70$ pg/ml (N 37)	p
Edad (años)	55,8 $\pm$ 17,3	66,8 $\pm$ 12,1	<0,001
Talla (cm)	164,9 $\pm$ 10,5	159,5 $\pm$ 8,3	0,006
Hemoglobina (g/dl)	14,4 $\pm$ 1,4	13,5 $\pm$ 1,5	0,006
Ácido úrico (mg/dl)	5,1 $\pm$ 1,6	6,1 $\pm$ 1,8	0,007
Albúmina (g/l)	43,8 $\pm$ 4,8	41,7 $\pm$ 4,5	0,050
Fosfatasa alcalina (U/l)	69,8 $\pm$ 18,7	81,3 $\pm$ 18,8	0,006
PTH (pg/ml)	46,0 $\pm$ 14,8	118,4 $\pm$ 51,9	<0,001
HbA1C (%)	5,6 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 0,5	0,040
Cociente colesterol total/HDL	5,6 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 0,5	0,040
PP media diurna (mm Hg)	54,0 $\pm$ 14,7	60,5 $\pm$ 16,4	0,050
ARV sistólica 24 h (mm Hg)	8,7 $\pm$ 2,3	10,3 $\pm$ 2,1	0,002
ARV sistólica diurna (mm Hg)	8,6 $\pm$ 2,5	10,3 $\pm$ 2,3	0,003
ARV diastólica diurna (mm Hg)	6,5 $\pm$ 1,6	7,4 $\pm$ 2,1	0,042

PTH: hormona paratiroidea; HDL: *high density lipoprotein*; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada; PP: presión del pulso; ARV: *average real variability*;

## 6.6 COMPARACIÓN ENTRE DÉFICIT DE VITAMINA D CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y DÉFICIT DE VITAMINA D SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Ante el hecho de que en determinados pacientes la hipovitaminosis D no se acompaña de hiperparatiroidismo secundario, nos propusimos comparar el subgrupo de pacientes con hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D con concentraciones < 20 ng/ml (N= 37 pacientes) frente a aquellos pese a tener déficit de vitamina D mostraban PTH normal (N= 46 pacientes). En la tabla 33 se muestran las diferencias significativas en cuanto a las diferentes variables analizadas, antropométricas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y medidas de PA clínica y determinada por MAPA entre ambos grupos.

**Tabla 33: Comparación de variables cuantitativas según concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y PTH <70 pg/ml con valores de vitamina D <20 ng/ml y PTH ≥ 70 pg/ml**

Variables	VIT.D < 20 ng/ml y PTH < 70 pg/ml (N 46)	VIT.D < 20 ng/ml y PTH ≥ 70 pg/ml (N 37)	p
Edad (años)	51,6 ± 14,8	66,8 ± 12,1	<0,001
Talla (cm)	165,8 ± 9,3	159,5 ± 8,3	0,002
Hemoglobina (g/dl)	14,4 ± 1,5	13,5 ± 1,5	0,010
Fibrinógeno (mg/dl)	306,2 ± 57,1	369,5 ± 108,9	0,006
Ácido úrico (mg/dl)	5,3 ± 1,5	6,1 ± 1,8	0,035
TSH (mUI/l)	1,6 ± 0,7	2,1 ± 1,0	0,013
Función renal (MDRD4) (ml/min)	91,2 ± 14,8	74,5 ± 23,0	0,001
Fosfatasa alcalina (U/l)	71,8 ± 22,1	81,3 ± 18,8	0,047
ARV sistólica 24 h (mm Hg)	8,7 ± 1,8	10,3 ± 2,1	0,001
ARV sistólica diurna (mm Hg)	8,8 ± 2,0	10,3 ± 2,3	0,003
ARV sistólica nocturna (mm Hg)	8,9 ± 3,1	10,4 ± 3,3	0,046

TSH: hormona estimulante de la tiroides; ARV: *average real variability*;

Las figuras 11 y 12 muestran la diferencia de la ARV sistólica de 24 h y diurna (mm Hg) según las concentraciones de vitamina D < y  $\geq$  de 20 ng/ml y de PTH < o  $\geq$  de 70 pg/ml.

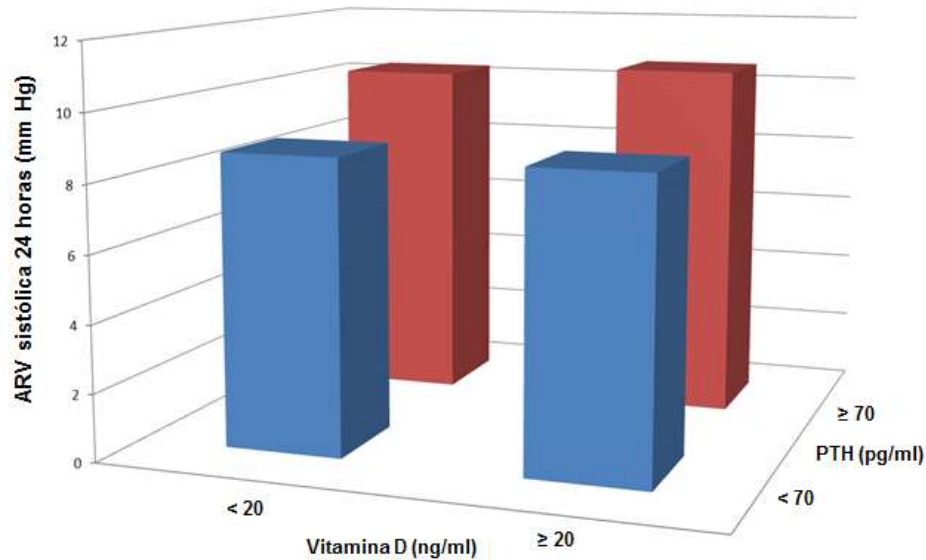


Figura 11: Diferencia de ARV sistólica 24 h (mm Hg) según concentraciones de vitamina D menores o mayores de 20 ng/ml y de PTH menores o mayores de 70 pg/ml

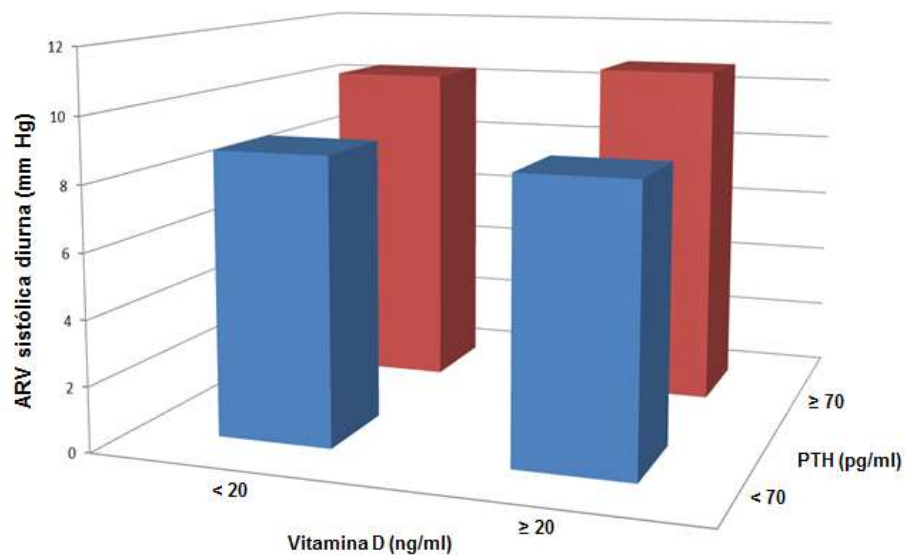


Figura 12: Diferencia de ARV sistólica diurna (mm Hg) según concentraciones de vitamina D menores o mayores de 20 ng/ml y de PTH menores o mayores de 70 pg/ml



## **6.7 ANALISIS MULTIVARIADO**

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión lineal, utilizando como variables independientes la edad, el filtrado glomerular (MDRD-4) y de PTH, y como variable dependiente las relacionadas como el crecimiento ventricular izquierdo y la albuminuria, como marcadores de LOD, que resultaron significativas en el análisis univariado.

La asociación entre PTH y crecimiento ventricular izquierdo determinado por voltaje Cornell, tras ajustar por edad y filtrado glomerular, se mantuvo significativa [ $\beta = 0,080$  (IC95%= 0,043 a 0,116);  $p < 0,001$ ]. Dicha asociación también fue significativa cuando el crecimiento ventricular izquierdo se determinó mediante voltaje-duración Cornell [ $\beta = 14,55$  (IC95%= 10,351 a 18,749);  $p < 0,001$ ] y Sokolow producto [ $\beta = 7,362$  (IC95%= 2,972 a 11,751);  $p < 0,001$ ]. Asimismo, la asociación entre PTH y cociente albúmina/creatinina en orina resultó independiente de la edad y el filtrado glomerular [ $\beta = 1,032$  (IC95%= 0,281 a 1,784);  $p = 0,007$ ]. Sin embargo, la asociación entre PTH y variabilidad de la PA sistólica y diastólica (medida por AVR, *Average Real Variability*), no se mantuvo significativa tras ajustar por edad y filtrado glomerular.

## **7. DISCUSIÓN**

La discordancia entre los datos procedentes de numerosos estudios observacionales asociando la hipovitaminosis D con HTA y el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular <sup>21,240-243</sup> junto a la ausencia de beneficios cardiovasculares de su suplementación en ensayos clínicos, <sup>195,197-199,230,244,245</sup> plantea dudas sobre la existencia de una relación causal entre valores subóptimos de vitamina D y aumento del riesgo cardiovascular.

Los efectos que la PTH parece ejercer sobre la presión arterial y el sistema cardiovascular mediados por su unión a receptores específicos presentes en la pared vascular y el miocardio, <sup>216</sup> suscitan la hipótesis de que sea esta hormona y no la vitamina D la responsable del aparente vínculo entre metabolismo óseo mineral con la HTA y el riesgo cardiovascular. <sup>222,246,247</sup>

El principal resultado de nuestro trabajo apoya esta hipótesis, dada la práctica ausencia de relación detectada entre hipovitaminosis D y HTA o lesión en órgano diana (LOD), en contraposición con el hallazgo de una asociación más robusta entre hiperparatiroidismo secundario y aumento de la presión arterial determinada mediante monitorización ambulatoria de 24 horas, así como con crecimiento ventricular izquierdo como expresión de lesión de órgano diana.

El déficit de vitamina D es muy prevalente en todo el mundo. <sup>43</sup> En nuestro estudio la prevalencia de la hipovitaminosis D es similar a la descrita en trabajos previos realizados en nuestro medio, <sup>24,47,48,248</sup> situándose la insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/ml), próxima al 90% y presentando algo más de la mitad de pacientes déficit de vitamina D (< 20 ng/ml). Esta elevada prevalencia puede explicarse por un escaso aporte nutricional de vitamina D en

nuestra dieta <sup>24,249</sup> o por un estilo de vida con menos actividades al aire libre y el uso de protector solar.<sup>250</sup> Asimismo, la menor biodisponibilidad de la vitamina D en obesos por su depósito en el tejido adiposo <sup>251</sup> pudo contribuir a la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra muestra, en la que cerca de un 40% de pacientes presentaban obesidad.

A diferencia de lo encontrado por otros autores,<sup>252</sup> en nuestro trabajo no hemos hallado diferencias significativas en las concentraciones séricas de vitamina D entre los meses de mayor exposición solar (de octubre a marzo) y aquellos de menor (de abril a septiembre). Nuestros resultados concuerdan con lo publicado en sujetos jóvenes aparentemente sanos de nuestro país en los que tampoco se observaron diferencias estacionales en cuanto a concentraciones de vitamina D.<sup>47</sup> En este sentido, se ha llegado incluso a describir un descenso paradójico de los valores de 25(OH)D en sujetos jóvenes durante los meses de verano.<sup>253</sup> La ausencia de variación estacional de las concentraciones de vitamina D, a pesar de que la climatología de nuestro país favorece la exposición solar, podría explicarse por la inclinación de los rayos solares en nuestro país debido a la localización geográfica por encima del paralelo 35° N, que limitaría la síntesis cutánea de vitamina D.<sup>47</sup>

En relación con la elevada prevalencia de déficit o insuficiencia aparente de 25(OH)D, conviene señalar que este hecho no siempre conlleva disminución de sus efectos biológicos. Es posible que la aparente falta de asociación entre hipovitaminosis D y aumento de PA en nuestra muestra pudiera deberse a que parte de los sujetos con bajas concentraciones de 25(OH)D, en realidad presentasen valores normales de vitamina D biodisponible. Como se comentó

en la introducción de este trabajo, se han descrito numerosos polimorfismos genéticos de la proteína transportadora de vitamina D, que aumentan la afinidad por dicha vitamina, facilitando su transporte al hígado y su posterior hidroxilación,<sup>50</sup> que podrían compensar una concentración sérica aparentemente subóptima. De acuerdo con la variabilidad genética implicada en el transporte de la 25(OH)D, en el estudio multiétnico MESA que analizó la relación entre riesgo vascular y vitamina D, el déficit de ésta se asoció a una mayor incidencia de enfermedad coronaria entre la población blanca y china, pero no entre negros e hispanos.<sup>85</sup>

El análisis del riesgo vascular de la población de nuestro estudio mediante la escala SCORE <sup>234</sup> mostró que nuestro pacientes presentaron un riesgo moderado de fallecer por causas cardiovasculares ( $1,6 \pm 2,0$  %), lo que resulta inferior al encontrado por otros autores en nuestro país.<sup>254,255</sup> La media de edad inferior de nuestra población estudiada respecto a los trabajos previamente analizados así como la menor prevalencia de tabaquismo, dislipemia junto a la exclusión de pacientes diabéticos de la escala SCORE pueden explicar el menor riesgo cardiovascular encontrado en nuestro grupo de pacientes.<sup>255</sup>

Al evaluar el grado de control de la PA clínica en consulta, encontramos que menos de un 30% de pacientes presentaron niveles adecuados (PA clínica < 140/90 mm Hg. Por otra parte, algo más de un tercio de los pacientes presentó HTA sistólica aislada clínica, que ha mostrado asociarse a aterosclerosis carotídea.<sup>256</sup>

En consonancia con estudios previos, la PA sistólica y diastólica clínica determinadas en la consulta resultaron superiores a los valores de PA sistólica y diastólica obtenidos mediante MAPA de 24 horas. Estos datos corroboran el valor de la MAPA para detectar el fenómeno de HTA clínica aislada o “efecto de bata blanca”.<sup>136,257</sup>

En nuestra serie no hemos encontrado diferencias estacionales significativas entre las cifras de PA, al igual que ocurre con la vitamina D, como se ha mencionado previamente. Este hecho podría deberse, además de a un menor tiempo dedicado a actividades al aire libre, al clima templado de nuestra región en relación a estudios de países septentrionales, en los que sí se ha demostrado un aumento significativo de PA clínica durante el invierno.<sup>258</sup> El fenómeno de variación estacional de la PA ha sido comprobado también mediante MAPA y se ha atribuido a cambios de la temperatura ambiental a nivel del individuo y de la exposición solar.<sup>259,260</sup>

En cuanto a la principal hipótesis de nuestro estudio que planteaba la posible asociación entre concentración de vitamina D y presión arterial, ésta no ha sido confirmada de acuerdo a nuestros resultados ni al tener en cuenta la PA clínica determinada en consulta ni la evaluada mediante por MAPA. A pesar de que otros autores han encontrado asociación entre hipovitaminosis D e hipertensión arterial en trabajos observacionales,<sup>20,221,261-265</sup> la mayoría de estudios de intervención no han demostrado un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D sobre la HTA.<sup>195,197,244</sup> Entre los ensayos clínicos más recientes cabe señalar el de Scragg *et al.*, donde tras una suplementación con vitamina D de 200.000 UI durante 2 meses seguidos de

100.000 UI mensuales durante 18 meses, a pesar de aumentar la concentración sérica media de vitamina D de 22 nmol/L hasta 28 nmol/L no se logra un efecto estadísticamente significativo sobre la presión arterial sistólica y diastólica clínica determinada en consulta.<sup>225</sup> En otro ensayo clínico aleatorizado y doble ciego recientemente publicado en el que se determina la PA mediante MAPA,<sup>230</sup> tampoco se encontraron cambios significativos en la presión arterial sistólica y diastólica por MAPA, tras suplementación con vitamina D durante dos semanas a pacientes hipertensos con concentraciones de vitamina D inferiores a 30 ng/ml. Otros trabajos aleatorizados como el VITDISH (*VITamin D Isolated Systolic Hypertension*), que estudiaba la relación entre vitamina D y la hipertensión sistólica aislada,<sup>198</sup> y el estudio DAYLIGHT, donde se interpretaba la influencia de la suplementación de vitamina D sobre la prehipertensión arterial y la hipertensión grado I,<sup>199</sup> tampoco han encontrado efectos beneficiosos con la suplementación con vitamina D sobre las cifras de PA. En una reciente revisión sistemática y meta-análisis, tras incluirse 46 ensayos clínicos donde se habían administrado suplementos de vitamina D al menos durante 4 semanas, tampoco se apreció un efecto consistente sobre los niveles de PA.<sup>200</sup>

Algunos autores han sugerido que la discrepancia entre la asociación de déficit de vitamina D y diversas patologías como cáncer, enfermedades autoinmunes o cardiovasculares por un lado, y la ausencia de beneficio tras suplementación con dicha vitamina, se explicaría por la teoría de causalidad inversa.<sup>266</sup> Según esta teoría, la vitamina D sería un mero marcador de enfermedad y la inflamación que subyace a ésta última sería la responsable de

inducir el déficit de vitamina D, y no al contrario. Sin embargo, esta teoría se ha puesto en entredicho dada la alta prevalencia del déficit de vitamina D encontrada en sujetos aparentemente sanos.<sup>267</sup> En este sentido, los pacientes de nuestro estudio presentan un riesgo vascular medio relativamente bajo y una concentración de proteína C reactiva dentro del límite considerado como normal lo que, según la teoría de la causalidad inversa, no justificaría la alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población estudiada.

Por otro lado, resulta interesante la relación inversa entre vitamina D e índice de masa corporal encontrado en nuestro estudio, y que coincide con lo descrito por otros autores.<sup>268-271</sup> Además, la menor concentración colesterol HDL en pacientes con déficit grave de vitamina D respecto a los sujetos con valores óptimos de esa vitamina puede reflejar la asociación entre hipovitaminosis D y síndrome metabólico asociado a obesidad.<sup>272</sup>

Existen diferentes teorías biológicamente plausibles que podrían explicar esta mayor prevalencia de hipovitaminosis D en sujetos con obesidad. Entre estas, cabe señalar el mayor secuestro de vitamina D en el tejido adiposo y la menor respuesta a la suplementación en sujetos obesos dada la naturaleza liposoluble de la vitamina D.<sup>269,273</sup> Asimismo, la menor actividad física al aire libre de los obesos conllevaría una exposición reducida a la radiación solar y una menor síntesis cutánea de vitamina D.<sup>273-275</sup> En este contexto, en nuestro estudio se aprecia una correlación inversa estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D y los de triglicéridos. Este hallazgo coincide con lo descrito en estudios previos,<sup>276,277</sup> si bien otros autores no han encontrado dicha asociación.<sup>278</sup> La asociación entre hipovitaminosis D e



hipertrigliceridemia, al igual que en el caso del aumento de IMC o disminución del colesterol HDL encontrados, puede deberse al estilo de vida más sedentario de los pacientes y el consiguiente sobrepeso.

Se ha descrito previamente una asociación entre vitamina D y TSH, si bien se han descrito resultados discrepantes sobre su relación. Así, se ha relacionado el déficit de vitamina D con enfermedad de Graves, atribuyéndose esta asociación al papel inmunomodulador que la vitamina D ejercería sobre la autoinmunidad tiroidea.<sup>279,280</sup> Otros autores explican la relación inversa entre vitamina D y TSH en el contexto del síndrome del enfermo eutiroideo.<sup>281</sup> Por el contrario, otros autores al igual que en nuestro caso, han encontrado una asociación directa entre las concentraciones de 25(OH)D y TSH poniendo de manifiesto una mayor prevalencia de Ac anti-TPO en pacientes con hipovitaminosis D.<sup>282</sup> En cualquier caso, existen dudas sobre si asociación entre hipovitaminosis D y disfunción tiroidea resulta causal o si podría enmarcarse dentro de la teoría de la causalidad inversa, por la que el déficit de vitamina D sería la consecuencia del estado inflamatorio que subyace en este tipo de trastornos autoinmunes.

El hallazgo en nuestro trabajo de un aumento de hemoglobina glicosilada en el subgrupo de pacientes con déficit grave de vitamina D comparado con los que presentan concentraciones óptimas de 25(OH)D, está en consonancia con la asociación epidemiológica entre hipovitaminosis D y diabetes<sup>283,284</sup> o con el valor de HbA<sub>1C</sub> independientemente de si los pacientes son o no diabéticos descrita en otros trabajos.<sup>285,286</sup> Aunque en algún pequeño estudio realizado en pacientes diabéticos se ha apreciado un significativo

descenso de la HbA<sub>1C</sub> tras recibir suplementos de vitamina D,<sup>287</sup> el efecto beneficioso de la vitamina D sobre el control glucémico en diabetes tipo 2 se ha puesto en duda ante los resultados de un reciente ensayo clínico aleatorizado<sup>288</sup> y una revisión sistemática de estudios de intervención.<sup>289</sup>

Entre las variables cualitativas analizadas en nuestro estudio cabe destacar que no se encontró asociación relevante entre las concentraciones de vitamina D menores de 20 ng/ml con el sexo, los antecedentes personales de dislipemia, diabetes, obesidad, SAOS, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca. La falta de asociación con algunas de las características asociadas a hipovitaminosis D puede ser debida a la relativa baja prevalencia de eventos cardiovasculares o de enfermedad renal crónica avanzada en nuestros pacientes. Tampoco encontramos diferencias en cuanto al tratamiento con diuréticos, tiazidas, betabloqueantes, IECAs, doxazosina e inhibidores de renina, tomando como punto de corte una concentración sérica de 25(OH)D de 20 ng/ml. Sin embargo, entre los pacientes con déficit de vitamina D se apreció una mayor frecuencia de tratamiento con calcioantagonistas y antagonistas de receptores de angiotensina (ARA).

Al igual que otros grupos, hemos encontrado una mayor prevalencia de déficit de vitamina D entre los fumadores.<sup>290</sup> La asociación entre el tabaquismo e hipovitaminosis D se ha atribuido a un menor aporte nutricional de vitamina D, una reducción a la exposición solar y con el efecto directo del tabaco sobre el metabolismo y la función de la vitamina D.<sup>291,292</sup>

La presencia del receptor de vitamina D en los miocardiocitos sugiere que dicha vitamina podría desempeñar un papel importante en el modelado de la pared ventricular y de la función cardíaca.<sup>176</sup> A pesar de la asociación entre hipovitaminosis D y LOD descrita por algunos autores,<sup>59,178,293</sup> en nuestro trabajo sólo hemos encontrado una muy débil asociación basada en una prevalencia de HVI ecocardiográfica en pacientes con déficit de vitamina D, muy ligeramente superior a la encontrada en sujetos con concentraciones óptimas de vitamina D. Sin embargo, en los sujetos con déficit de vitamina D no hemos encontrado mayor alteración de relajación ventricular izquierda, dilatación de aurícula izquierda ni mayor crecimiento ventricular desde el punto de vista electrocardiográfico en comparación con los pacientes con valores de vitamina D normales. Por otra parte, no se ha encontrado asociación alguna entre vitamina D y albuminuria como expresión de lesión renal.

Es ampliamente reconocido que la concentración sérica de PTH presenta una asociación inversa con la de vitamina D, debido al efecto inhibitorio que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D ejerce sobre su síntesis en las glándulas paratiroides.<sup>17</sup> Al analizar las correlaciones entre vitamina D y PTH llama la atención en nuestro estudio que, a pesar de que existe una correlación inversa, ésta es menor a la descrita previamente.<sup>46</sup> Además, resulta interesante que, según nuestros datos, a pesar de que los pacientes presentaron una concentración media de vitamina D baja, la mediana de PTH se sitúa solo un poco por encima del límite superior de la normalidad y que consiguientemente solo una pequeña proporción de los pacientes con valores aparentemente subóptimos de vitamina D presentan hiperparatiroidismo secundario.

Existen varias explicaciones para este hallazgo. Por una parte, la asociación entre hipovitaminosis D, IMC e hipertrigliceridemia, en consonancia con lo hallado por otros grupos, plantea la posibilidad de que el exceso de adiposidad en determinados pacientes produjera concentraciones de 25(OH)D total bajas, sin que esto repercutiera en las acciones biológicas de la vitamina D activa sobre síntesis de PTH. Por otro lado, la hipotética existencia de polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de la vitamina descrita en estudios previos,<sup>50</sup> que asegurarían en determinados sujetos concentraciones suficientes de vitamina D biodisponible a pesar de una 25(OH)D total reducida, podría explicar la débil correlación negativa entre PTH y vitamina D, así como la baja incidencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes de nuestra muestra. Esta hipótesis, junto con el hallazgo en nuestro estudio de ausencia de relación entre vitamina D y PA (clínica y por MAPA), es apoyada por los datos de otros autores que han constatado una falta de relación entre riesgo vascular y la concentración de 25(OH)D total en determinados subgrupos étnicos (incluyendo negros e hispanos norteamericanos), entre los que son más prevalentes los polimorfismos del metabolismo de la vitamina D que conllevan concentraciones 25(OH)D biodisponible normales.<sup>85</sup>

A diferencia de lo encontrado con la vitamina D, en nuestro estudio apreciamos que la concentración de PTH presenta una asociación directa con parámetros de la MAPA vinculados a un aumento del riesgo vascular como el aumento de la presión del pulso y el incremento de la variabilidad de la PA en el periodo de 24 horas.<sup>294</sup> Como se comentó previamente, el aumento de la

presión del pulso, que reflejaría la rigidez de la pared arterial, se ha asociado con un aumento del riesgo vascular.<sup>295</sup> Asimismo, resulta interesante la asociación directa encontrada entre concentración sérica de PTH y variabilidad de la PA encontrada en la MAPA de 24 h. La importancia de este dato estriba en la relación encontrada por otros autores entre variabilidad, sobre todo de la PA sistólica y la masa ventricular izquierda como lesión en órgano diana.<sup>296</sup> Además, la variabilidad de la PA se correlaciona de forma directa con el riesgo vascular.<sup>158,168,297</sup>

Sin embargo, es preciso señalar que, en nuestro estudio la relación entre PTH y variabilidad de PA en MAPA, no resulta independiente de la edad y la función renal. Este hecho podría deberse alfençomeno de colinealidad, dada la estrecha asociación entre estas variables.

De igual forma, nuestros resultados muestran una asociación entre aumento de PTH y HVI de forma más robusta que la encontrada con el déficit de vitamina D y que son independientes de la función renal y la edad. El mecanismo patogénico de este fenómeno podría radicar en la fibrosis intersticial que la PTHi induce en el miocardio.<sup>298</sup> Diferentes estudios apuntan a una asociación entre hiperparatiroidismo e hipertrofia ventricular izquierda que sería independiente de la HTA y la edad.<sup>299,300</sup> En relación con la posible influencia de la PTH sobre la PA,<sup>222</sup> resulta interesante la observación de que la paratiroidectomía en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda induce cierta reversión de la misma.<sup>301</sup>

En nuestro trabajo también hemos encontrado que la concentración de PTH presenta una relación directa con el cociente albúmina/creatinina en orina

e inversa con el filtrado glomerular, que no se aprecia en el caso de la 25(OH)D. Este dato coincide con el de otros autores que aprecian que la concentración sérica de PTH se asocia con la excreción urinaria de albúmina.<sup>302,303</sup> Entre los mecanismos por los que la PTH podría inducir la pérdida renal de albúmina cabe mencionar el estrés oxidativo favorecido por la acumulación de calcio intracelular,<sup>304,305</sup> un efecto proinflamatorio endotelial y, fundamentalmente, la estimulación de la secreción de aldosterona.<sup>306</sup> Aunque la aldosterona no tiene un efecto hemodinámico directo intraglomerular, puede causar inflamación y fibrosis vascular renal,<sup>309</sup> y producir disfunción endotelial.<sup>307,308</sup> Alternativamente, el vínculo entre aumento de PTH y albuminuria puede deberse a su relación con la HTA,<sup>246,309,310</sup> la obesidad,<sup>311</sup> y el síndrome metabólico.<sup>312,313</sup> Sea cual sea el mecanismo implicado en la asociación entre PTH y albuminuria, la importancia de este hecho radica en que esta última, expresada como cociente albúmina/creatinina en orina, además de ser un marcador de lesión renal, también constituye un predictor de riesgo cardiovascular.<sup>314,315</sup>

Al analizar las correlaciones entre PTH y variables analíticas cuantitativas hemos apreciado una asociación directa con los valores de ácido úrico coincidiendo con estudios previos.<sup>316,317</sup> Esta asociación se puede explicar por un mecanismo mediante el cual la hiperuricemia suprimiría la 1- $\alpha$  hidroxilasa, conduciendo a una reducción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D con el consiguiente aumento de PTH.<sup>318</sup> Alternativamente, esta asociación podría ser debida a la peor función renal, a la edad más avanzada de los pacientes o a la toma de ciertos diuréticos que pueden elevar la PTH.<sup>319</sup> Sin embargo, se ha planteado

la controversia sobre si esta asociación podría deberse al sesgo de confusión por el efecto de la HTA para cuyo tratamiento se emplean estos fármacos.<sup>320</sup> En cualquier caso el interés de esta asociación radica en el hecho de que desde hace tiempo el ácido úrico se postula como un posible marcador de riesgo cardiovascular como sugieren diferentes trabajos que lo relacionan con la HTA, la rigidez vascular, la aterosclerosis,<sup>321,322</sup> y la hipertrofia ventricular izquierda.<sup>323</sup> La asociación encontrada entre aumento de PTH e incremento de fosfatasa alcalina séricas podría deberse a la afectación ósea que presenten los pacientes con hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. De hecho, se ha sugerido que la fosfatasa alcalina podría tratarse de un mejor biomarcador del daño mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>324</sup>

Al igual que lo reportado por otros autores,<sup>325</sup> la concentración sérica de PTH en nuestro trabajo se relaciona directamente con la edad. Los mecanismos responsables de esta asociación podrían explicarse desde un origen multifactorial. Por una parte, con la edad y la menopausia la absorción intestinal de calcio es más errática, debido a la menor expresión de receptores de vitamina D y por tanto a la menor capacidad de respuesta a la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>326,327</sup> La disminución de calcio sérico y de la menor actividad de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  producirían un aumento en la secreción de hormona paratiroidea mediante *feedback* negativo. A esto se podría añadir que la menor expresión de los receptores de calcio y de vitamina D en la glándula paratiroidea hipertrofiada presente en los pacientes con enfermedad renal crónica, podría tener lugar también en los pacientes con más edad.<sup>328</sup>

Según nuestros datos hemos encontrado que, mientras que los pacientes con PTH normal presentan una actividad de renina plasmática inferior a los pacientes con hiperparatiroidismo secundario, no existen diferencias significativas en cuanto a la concentración plasmática de aldosterona [ $145,9 \pm 101,9$  vs.  $140,6 \pm 131,9$  pg/ml, respectivamente ( $p=0,855$ )]. En este sentido, resulta interesante que la mediana del cociente aldosterona/renina es mayor en los pacientes con valores supranormales de PTH [ $12,3$  (RI:  $4,2$  a  $44,0$ ) (ng/dl)/(ng/ml/h)] frente a los que presentan  $PTH < 70$  pg/ml [ $9,1$  (RI:  $2,4$  a  $25,6$ ) (ng/dl)/(ng/ml/h)] al igual que lo descrito previamente en población normal,<sup>329</sup> si bien en nuestro caso sin alcanzar significación estadística ( $p=0,289$ ). Este hecho concuerda con la interrelación recientemente descrita entre la PTH y el eje renina-angiotensina- aldosterona, según la cual la PTH induciría la síntesis de aldosterona al actuar directamente sobre la corteza suprarrenal y no sobre la síntesis de renina.<sup>213,330,331</sup>

En relación con la discordancia hallada entre los efectos de la hipovitaminosis D y el aumento de PTH sobre la HTA encontrada en nuestro estudio, conviene señalar que la mayoría de los trabajos de intervención con suplementación de vitamina D previamente mencionados, no consideraron los valores de PTH,<sup>20,225,230</sup> a pesar de la posible influencia de esta hormona sobre la PA<sup>222,246</sup> y la LOD.<sup>247,332</sup> Sin embargo, algunos autores han puesto de manifiesto el comportamiento discordante entre PTH y vitamina D sobre distintos aspectos del riesgo vascular. En este sentido, algunos estudios han mostrado el valor pronóstico de la PTH independiente de la vitamina D para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.<sup>223,333</sup> También se ha sugerido la



discrepancia entre el efecto de la 25(OH)D y de la PTH sobre la hipertensión arterial.<sup>218,334,335</sup> El impacto diferencial de la PTH comparado con la vitamina D también se ha observado en algunos estudios que analizaron sus efectos sobre la diabetes mellitus.<sup>336,337</sup> Diversos autores han establecido una asociación entre hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo con mortalidad global.<sup>232,247,338</sup> A este respecto, resulta interesante que según un reciente estudio de cohorte prospectivo el aumento de la mortalidad asociado a hipovitaminosis D, estaría mediado parcialmente por la elevación de PTH. Además, en dicho estudio los varones con concentraciones de PTH presentaron un aumento de la mortalidad cardiovascular.<sup>339</sup> Conviene señalar que el aumento de mortalidad global y cardiovascular asociado a aumento de PTH resultó independiente de la concentración de 25(OH)D.

La disparidad entre los hallazgos de los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos en cuanto al efecto del déficit de vitamina D sobre la HTA junto a los datos de nuestro estudio y de otros grupos sobre el aparente papel de la PTH sobre el sistema cardiovascular, sugieren la importancia de evaluar el impacto potencial de la 25(OH)D conjuntamente con el de su hormona reguladora PTH, sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular y la lesión en órgano diana. En caso de no considerarse de forma combinada el estado de la vitamina D y de la PTH, los grandes ensayos clínicos prospectivos actualmente en curso que evalúan el papel de la vitamina D sobre lesión en órgano diana (estudio HYPPOD), riesgo vascular<sup>340,341</sup> o mortalidad como el estudio VITAL,<sup>342,343</sup> podrían no detectar efecto beneficioso con la suplementación vitamínica.

## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- 1) Los pacientes incluidos en nuestro estudio son más jóvenes y con menor prevalencia de enfermedad cardiovascular que los incluidos en otros trabajos. En caso contrario, si nuestra población presentara mayor edad o mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, podríamos esperar asociaciones más robustas entre las variables analizadas.
- 2) El cálculo del tamaño muestral se realizó para analizar los objetivos principales del estudio y debido a su tamaño se limita el análisis de subgrupos.

## **9. CONCLUSIONES**

- 1) La hipovitaminosis D es muy prevalente en los pacientes hipertensos estudiados. La concentración sérica de vitamina D no se asocia con alteración de los parámetros de presión arterial determinados mediante MAPA ni con patrones de reducción nocturna de la PA. Existe una débil asociación con signos electrocardiográficos de crecimiento del ventrículo izquierdo, pero no con lesión renal.
- 2) Existe una correlación directa entre la concentración sérica de hormona paratiroidea y la presión del pulso y la variabilidad de la presión arterial determinados mediante MAPA. Asimismo, existe una asociación entre la concentración sérica de PTH y parámetros electrocardiográficos de crecimiento ventricular izquierdo, más robusta que la encontrada con vitamina D.
- 3) Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D, presentan un aumento de la variabilidad de la presión arterial y un menor filtrado glomerular, cuando se comparan con pacientes con hipovitaminosis D y PTH normal.
- 4) La discordancia entre el efecto de la hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo secundario sobre la presión arterial determinada por MAPA y la lesión en órgano diana, sugiere la importancia de evaluar el impacto de la concentración de PTH sobre el riesgo cardiovascular, conjuntamente con la 25(OH)D.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Whistler D. De morbo puerili Anglorum quem patrio idiomate indigenae vocant 'The Rickets' [Tesis doctoral]. Leiden, Holanda: Universidad de Leiden; 1645. 14 p.
2. Whistler D. The rickets. JAMA 1968;205:526.
3. McCollum E, Simmonds N, Becker J, Shipley P. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem 1922;53.
4. Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. J Physiol 1911;43:395-400.
5. DeLuca H. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. Bonekey Rep 2014;3:479.
6. Hart E, McCollum E, Steenbock H, Humphrey G. Physiological effect on growth and reproduction of rations balanced from restricted sources. Proc Natl Acad Sci USA 1917;3:374-82.
7. McCollum E, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. J Biol Chem 1913;15:167-75.
8. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. J Biol Chem 1924;61:405-22.
9. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins XXIII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in fats and their unsaponifiable constituents by exposure to light. J Biol Chem 1925;64:263-98.
10. Askew F, Bourdillon R, Bruce H, Jenkins R, Webster T. The distillation of vitamin D. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1930;748:76-90.
11. Windaus A, Lettre H, Schenck F. 7-dehydrocholesterol. Ann Chem 1935:98-107.
12. Windaus A. Über das provitamin aus dem sterin der schweineschwarte. Z Physiol Chem 1937:168-70.
13. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. J Nutr 2004;134:1299-302.

14. Holick M, Frommer J, McNeill S, Richtand N, Henley J, Potts Jr J. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D<sub>3</sub> in skin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;76:107-14.
15. Kummerow F. Nutrition imbalance and angiotoxins as dietary risk factors in coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1979;32:58-83.
16. Simpson R. Evidence for a specific 1,25 dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> receptor in rat heart. *Circulation* 1983;68:239.
17. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
18. Rosen C. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.
19. Lavie C, Dinicolantonio J, Milani R, O'Keefe J. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation* 2013;128:2404-6.
20. Wang T, Pencina M, Booth S, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
21. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant W, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:91-100.
22. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber T. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621-30.
23. del Valle H, Yaktine A, Taylor C, Ross A. IOM (Institute of Medicine). 2011. Committee to Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press (US).
24. Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
25. Jones G, Strugnell S, DeLuca H. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-231.
26. Moyano Peregrin C, López Rodríguez F, Castilla Castellano MM. Vitamina D e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2011;138:397-40.
27. Dobnig H. A review of the health consequences of the vitamin D deficiency pandemic. *J Neurol Sci* 2011;311:15-8.



28. Jurutka P, Whitfield G, Hsieh J, Thompson P, Haussler C, Haussler M. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:203-16.
29. DeLuca H. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988;2:224-36.
30. Reichel H, Koeffler H, Norman A. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320:980-91.
31. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther* 2006;5:797-808.
32. Holick M. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1548-54.
33. McGreevy C, Williams D. New Insights About Vitamin D and Cardiovascular DiseaseA Narrative Review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-6.
34. Forman J, Williams J, Fisher N. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010;55:1283-8.
35. Li Y, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu S, Cao L. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
36. Davis C, Hartmuller V, Freedman D, et al. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs. *Nutr Rev* 2007;65:S71-4.
37. IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
38. Priemel M, von Demarsh C, Klatte T, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305-12.
39. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason O, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
40. Ensrud K, Taylor B, Paudel M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2773-80.

41. Heaney R, Dowell M, Hale C, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
42. Hughes B, Mithal A, Bonjour J, et al. Consenso de la Fundación Internacional de Osteoporosis: recomendaciones de vitamina D para adultos mayores. *Rev Metab Óseo y Min* 2010;8:101.
43. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 2010;32:267-83.
44. Holick M. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
45. Lee J, O'Keefe J, Bell D, Hensrud D, Holick M. Vitamin D Deficiency: An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-56.
46. Holick M, Siris E, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
47. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
48. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá M, Iturzaeta-Sánchez J, Otero-Piñero A. Déficit de vitamina D en una cohorte de mayores de 65 años: prevalencia y asociación con factores sociodemográficos y de salud. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2014;49:210-6.
49. Clemens T, Henderson S, Adams J, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet* 1982;319:74-6.
50. Holick M. Bioavailability of vitamin D and its metabolites in black and white adults. *N Engl J Med* 2013;369:2047-8.
51. Powe C, Evans M, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013;369:1991-2000.
52. Aloia J, Mikhail M, Dhaliwal R, et al. Free 25 (OH) D and the vitamin D paradox in African Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3356-63.

53. Li C, Chen P, Duan X, et al. Bioavailable 25(OH)D but not total 25(OH)D is an independent determinant for bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *EBioMedicine* 2016;15:184-92.
54. DeLuca H. The transformation of a vitamin into a hormone: the vitamin D story. *Harvey Lect* 1979-1980;75:333-79.
55. Holick M, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006:129-37.
56. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-96S.
57. Lips P, van Schoor N. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585-91.
58. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willett W, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
59. Pedro-Botet J. Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? *Clin Investig Arterioscler* 2010;22:72-8.
60. Motiwala S, Wang T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:345-53.
61. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
62. Rosen C, Adams J, Bikle D, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
63. van der Schueren B, Verstuyf A, Mathieu C. Straight from D-Heart: vitamin D status and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:17-23.
64. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662-87.
65. Liu P, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
66. Manson J, Mayne S, Clinton S. Vitamin D and Prevention of Cancer- Is it ready for Prime Time- March 2011. *N Engl J Med* 2011;364:1385-7.

67. Apperly F. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-5.
68. Gorham E, Garland C, Garland F, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
69. Giovannucci E, Liu Y, Rimm E, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:451-9.
70. Ahonen M, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:847-52.
71. Feskanich D, Ma J, Fuchs C, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1502-8.
72. Garland C, Garland F, Gorham E, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
73. Ponsonby A, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71-8.
74. Munger K, Levin L, Hollis B, Howard N, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
75. Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
76. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1523-8.
77. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
78. Joergensen C, Gall M, Schmedes A, Tarnow L, Parving H, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-43.

79. Matuszkiewicz-Rowińska J. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:300-6.
80. Moorthi R, Moe S. CKD–mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58:1022-36.
81. García-Cantón C, Bosch E, Auyanet I, et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrologia* 2010;30:435-42.
82. Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1031-41.
83. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant W, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58:374-82.
84. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;35:2850-65.
85. Robinson-Cohen C, Hoofnagle A, Ix J, et al. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. *JAMA* 2013;310:179-88.
86. Patange A, Valentini R, Gothe M, Du W, Pettersen M. Vitamin D deficiency is associated with increased left ventricular mass and diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Cardiol* 2013;34:536-42.
87. Almirall J. Papel del déficit de vitamina D en la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc* 2010;27:89-92.
88. Weyland P, Grant W, Howie-Esquivel J. Does sufficient evidence exist to support a causal association between vitamin D status and cardiovascular disease risk? An assessment using Hill's criteria for causality. *Nutrients* 2014;6:3403-30.
89. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.

90. Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol* 2011;75:575-84.
91. Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380:2224-60.
92. Poulter N, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015;386:801-12.
93. James P, Oparil S, Carter B, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
94. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
95. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
96. Llisterri J, Alonso F, Gorostidi M, et al. Diferencias entre el control clínico y ambulatorio de la hipertensión arterial en pacientes muy ancianos. Proyecto CARDIORISC–MAPAPRES. *Med Clin (Barc)* 2009;133:769-76.
97. Llisterri Caro J, Rodríguez Roca G, Alonso Moreno F, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)* 2008;130:681-7.
98. Kjeldsen S, Narkiewicz K, Oparil S, Hedner T. 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Hypertension Guidelines. *Blood pressure* 2013;22:191-2.
99. Ettehad D, Emdin C, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.

100. de la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104-16.
101. Banegas J, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca J, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.
102. Banegas J, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope L, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002;20:2157-64.
103. Devereux R, Casale P, Wallerson D, et al. Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987;9:II69-76.
104. Levy D, Salomon M, D'Agostino R, Belanger A, Kannel W. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
105. Okin P, Devereux R, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
106. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871-8.
107. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27.
108. Abhayaratna W, Seward J, Appleton C, et al. Left atrial size physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
109. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen T, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883-91.
110. Nambi V, Chambless L, Folsom A, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart

disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.

111. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-14.

112. Safar M, Levy B, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.

113. Lahoz C, Mostaza J. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:647-9.

114. Feringa H, Bax J, van Waning V, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529-35.

115. Breslin D, Gifford R, Fairbairn J, Kearns T. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335-8.

116. Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.

117. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.

118. Levey A, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39.

119. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-5.

120. Initiative KDOQ. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.

121. Ärnlöv J, Evans J, Meigs J, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-75.

122. van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause



and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341-52.

123. Culleton B, Larson M, Wilson P, Evans J, Parfrey P, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.

124. Kario K, Pickering T, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz J, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7.

125. Longstreth W, Manolio T, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-82.

126. Wong T, Klein R, Sharrett A, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67-74.

127. Vermeer S, Longstreth W, Koudstaal P. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611-9.

128. Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:420-5.

129. Collaboration ERF, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.

130. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.

131. Pai J, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.

132. Ridker P, Stampfer M, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.

133. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.

134. Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-10.

135. Feig D, Kang D, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
136. Pickering T, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
137. Pickering T, Hall J, Appel L, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-61.
138. Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:918-24.
139. Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahim O, Faus M. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc)* 2010;135:23-9.
140. Kario K. ED 03-2 Home blood pressure monitoring is better than office BP and ambulatory BP: update. *J Hypertens* 2016;34:e24.
141. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464-70.
142. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:894-900.
143. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731-68.
144. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493-8.
145. Bliziotis I, Destounis A, Stergiou G. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289-99.
146. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919-27.

147. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
148. Tornero F. Peculiaridades de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2009;133:787-8.
149. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension* 2013;62:988-4.
150. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring: 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-15.
151. Pickering T. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990;81:700-2.
152. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.
153. de la Sierra A, Banegas J, Segura J, Gorostidi M, Ruilope L, Investigators CE. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713-9.
154. Redon J, Campos C, Narciso M, Rodicio J, Pascual J, Ruilope L. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
155. Hermida R, Ayala D, Fernández J, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008;51:69-76.
156. Veerabhadrapa P, Diaz K, Fearheller D, et al. Enhanced blood pressure variability in a high cardiovascular risk group of African Americans: FIT4Life Study. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:187-95.
157. Stauss H. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:362-8.

158. Bilo G, Parati G. Rate of blood pressure changes assessed by 24 h ambulatory blood pressure monitoring: another meaningful index of blood pressure variability? *J Hypertens* 2011;29:1054-8.
159. Parati G, Ochoa J, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:143-55.
160. Mancia G. Short-and long-term blood pressure variability present and future. *Hypertension* 2012;60:512-7.
161. Muntner P, Whittle J, Lynch A, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;63:329-38.
162. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265-70.
163. Pierdomenico S, Lapenna D, Di Tommaso R, et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006;19:991-7.
164. Pierdomenico S, Lapenna D, Bucci A, et al. Blood pressure variability and prognosis in uncomplicated mild hypertension. *Am Heart J* 2005;149:934-8.
165. Pierdomenico S, Di Nicola M, Esposito A, et al. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2009;22:842-7.
166. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities the Ohasama study. *Hypertension* 2000;36:901-6.
167. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004;22:1691-7.
168. Mena L, Pintos S, Queipo N, Aizpurua J, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005;23:505-11.

169. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60:369-77.
170. Manios E, Stamatelopoulos K, Tsivgoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens* 2011;29:1109-14.
171. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-7.
172. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000;102:1536-41.
173. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
174. Pilz S, Verheyen N, Grübler M, Tomaschitz A, März. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:404-17.
175. Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell immunol* 2012;279:160-6.
176. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-32.
177. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74:170-9.
178. Simpson R, Hershey S, Nibbelink K. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521-4.
179. Ni W, Watts S, Ng M, Chen S, Glenn D, Gardner D. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function: novelty and significance. *Hypertension* 2014;64:1290-8.

180. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007;282:29821-30.
181. Gardner D, Chen S, Glenn D. Vitamin D and the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R969-77.
182. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker J, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1103-13.
183. Chen S, Law C, Grigsby C, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124:1838-47.
184. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1059-F64.
185. Norman P, Powell J. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014;114:379-93.
186. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol* 1981;10:337-41.
187. Rostand S. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.
188. Services UDoHaH, Hyattsville MDoHaHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey Data. 2010:Hyattsville, MDUS Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.
189. Melamed M, Michos E, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
190. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
191. Tamez H, Thadhani R. Vitamin D and hypertension: an update and review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:492-9.

192. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010;55:792-8.
193. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick M, Sharma A. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
194. Scragg R, Wishart J, Stewart A, et al. No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *J Hypertens* 2011;29:1749-56.
195. Larsen T, Mose F, Bech J, Hansen A, Pedersen E. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012;25:1215-22.
196. Wood A, Secombes K, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled (RCT). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3557-68.
197. Witham M, Ireland S, Houston J, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014;63:706-12.
198. Witham M, Price R, Struthers A, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:1672-9.
199. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with pre-hypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation* 2015;131:254-62.
200. Beveridge L, Struthers A, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015;175:745-54.
201. Wang L, Manson J, Song Y, Sesso H. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
202. Wang L, Manson J, Buring J, Lee I-M, Sesso H. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;51:1073-9.

203. Bolland M, Grey A, Avenell A, Gamble G, Reid I. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
204. Zittermann A, Pilz S, Börgemann J, Gummert J. Calcium supplementation and vitamin D: a trigger for adverse cardiovascular events? *Future Cardiol* 2011;7:725-7.
205. Silver D. Calcium and vitamin D controversies. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:351-63.
206. Guallar E, Miller E, Ordovas J, Stranges S. Vitamin D supplementation in the age of lost innocence. *Ann Intern Med* 2010;152:327-9.
207. Heaney R. Does inconclusive evidence for vitamin D supplementation to reduce risk for cardiovascular disease warrant pessimism? *Ann Intern Med* 2010;153:208-9.
208. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis J. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
209. Gunta S, Thadhani R, Mak R. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:337-47.
210. Zhao G, Ford E, Li C, Kris-Etherton P, Etherton T, Balluz L. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010;28:1821-8.
211. Yagi S, Aihara K, Kondo T, et al. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients. *Endocr J* 2014;61:727-33.
212. Motiwala S, Wang T. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:209-18.
213. Tomaschitz A, Pilz S. Interplay between sodium and calcium regulatory hormones a clinically relevant research field. *Hypertension* 2014;63:212-4.
214. Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J, et al. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol* 2015;184:710-6.



215. Pirro M, Manfredelli M, Helou R, et al. Association of parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D levels with arterial stiffness in postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *J Atheroscler Thromb* 2011;19:924-31.
216. Fitzpatrick L, Bilezikian J, Silverberg S. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:77-83.
217. Casado Cerrada J, Parra Caballero P, Vega Piris L, Suárez Fernández C. Relación entre hormona paratiroidea y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2013;141:292-4.
218. Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Bouvard B, Legrand E, Fantino B, Annweiler C. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly inpatients to hypertension. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:783-91.
219. Kanbay M, Isik B, Akcay A, et al. Relation between serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability profile in patients with normal renal function. *Am J Nephrol* 2007;27:516-21.
220. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 2010;31:1591-8.
221. Zhao G, Ford E, Li C, Croft J. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J Hypertens* 2012;30:284-9.
222. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146:1042-7.
223. Wannamethee S, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup P, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail* 2014;7:732-9.
224. Anderson J, Vanwoerkom R, Horne B, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J* 2011;162:331-9.e2.

225. Scragg R, Slow S, Stewart A, et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2014;64:725-30.
226. Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
227. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61.
228. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
229. Witham M, Nadir M, Struthers A. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:1948-54.
230. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015;65:1195-201.
231. Torregrosa J, Bover J, AJ C, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrologia* 2011;31:3-32.
232. Kritchevsky S, Tooze J, Neiberg R, et al. 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4156-65.
233. Molloy T, Okin P, Devereux R, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1180-6.
234. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

235. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
236. Cooney M, Dudina A, Graham I. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.
237. Catapano A, Reiner Ž, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
238. Sans S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.
239. Bartels E. How to perform a systematic search. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:295-306.
240. Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:617-32.
241. Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*; 2013;720-55.
242. Ford J, MacLennan G, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:746-55.
243. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348:g3656.
244. Forman J, Scott J, Ng K, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61:779-85.
245. Pittas A, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
246. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005;23:1639-44.

247. Hagström E, Hellman P, Larsson T, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-71.
248. Olmos J, Hernández J, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016;27:105-13.
249. Quesada J, Diaz M. Vitamin D deficiency and consequences for the health of people in mediterranean countries. *Vitamin D: Springer*; 2010:453-67.
250. Matsuoka L, Ide L, Wortaman J, Maclaughlin J, Holick M. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.
251. Wortsman J, Matsuoka L, Chen T, Lu Z, Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
252. Winnicki M, Canali C, Accurso V, Dorigatti F, Giovinazzo P, Palatini on behalf of the Harvest Study Group I. Relation of 24-hour ambulatory blood pressure and short-term blood pressure variability to seasonal changes in environmental temperature in stage I hypertensive subjects. Results of the Harvest Trial. *Clin Exp Hypertens* 1996;18:995-1012.
253. Sulimani RA, Mohammed AG, Alfadda AA, et al. Vitamin D deficiency and biochemical variations among urban Saudi adolescent girls according to season. *Saudi Med J* 2016;37:1002-8.
254. Comín E, Solanas P, Cabezas C, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:693-702.
255. García-Ortíz L, Gómez-Marcos M, González-Elena L, et al. Framingham-Grundy, REGICOR y SCORE en la estimación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso. Concordancias y discrepancias (CICLO-RISK). *Hipertens Riesgo Vasc* 2006;23:111-7.
256. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, et al. White-Coat Isolated Systolic Hypertension Is a Risk Factor for Carotid Atherosclerosis. *J Clin Hypertens* 2016;18:1095-102.

257. Logan A. Ambulatory blood pressure monitoring: its time to move on! *J Hypertens* 2010;28:2000-2.
258. Brennan P, Greenberg G, Miall W, Thompson S. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:919-23.
259. Segà R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens* 1998;16:1585-92.
260. Modesti P, Morabito M, Massetti L, et al. Seasonal blood pressure changes an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension* 2013;61:908-14.
261. Vimalaswaran K, Cavadino A, Berry D, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:719-9.
262. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on bloodpressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.
263. Kunutsor S, Apekey T, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013;28:205-21.
264. Kienreich K, Grübler M, Tomaschitz A, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res* 2013;137:669-79.
265. García de Tena J, Abejón L, Horcajo P. Vitamin D insufficiency [Letter]. *N Engl J Med*. 2011;364:1378.
266. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
267. García de Tena J, Abejón López L, Hernández Gutiérrez C, Bernal Bello D, Rodríguez Zapata M. Vitamin D status and ill health [Letter]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:e9-10.
268. Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Sánchez-Quesada J, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:691803.

269. Gallagher J, Sai A, Templin T, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:425-37.
270. Cheng S, Massaro J, Fox C, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010;59:242-8.
271. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008;47:87-91.
272. Huang C, Chang H, Lu C, Tseng F, Lee L, Huang K. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clin Nutr* 2015;34:484-9.
273. Ahern T, Khattak A, O'Malley E, et al. Association between vitamin D status and physical function in the severely obese. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1327-31.
274. Compston J, Vedi S, Ledger J, Webb A, Gazet J, Pilkington T. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2359-63.
275. Shapses S, Manson J. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short. *JAMA* 2011;305:2565-6.
276. Gagnon C, Lu Z, Magliano D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1953-61.
277. García-Bailo B, Da Costa L, Arora P, Karmali M, El-Sohemy A, Badawi A. Plasma vitamin D and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007–2009. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E91.
278. Cutillas-Marco E, Prosper A, Grant W, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D status and hypercholesterolemia in Spanish general population. *Dermatoendocrinol* 2013;5:358-62.
279. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease. *Endocr Pract* 2014;21:258-63.

280. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8:243-7.
281. Mackawy A, Al-Ayed B, Al-Rashidi B. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013;7:267-75.
282. Arslan S, Topaloglu O, Ucan B, et al. Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *Scientific World J* 2015;2015:239815.
283. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-3.
284. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
285. Cigolini M, Iagulli M, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:722-4.
286. Kositsawat J, Kuchel G, Tooze J, et al. Vitamin D insufficiency and abnormal hemoglobin A1c in black and white older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;70:523-31.
287. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4:122-8.
288. Krul-Poel Y, Westra S, ten Boekel E, et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY trial): a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2015;38:1420-6.
289. Haroon N, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:3.
290. Cutillas-Marco E, Fuertes-Prosper A, Grant W, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:159-61.
291. Brot C, Jorgensen N, Sorensen O. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:920-6.

292. Supervia A, Nogues X, Enjuanes A, et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:234-41.
293. Nemerovski C, Dorsch M, Simpson R, Bone H, Aaronson K, Bleske B. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacother* 2009;29:691-708.
294. Kim D, Kim J. Association of serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with hypertension in middle-aged and older Korean adults. *Am J Hypertens* 2016;29:96-103.
295. Safar ME, Levy BI. Studies on arterial stiffness and wave reflections in hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:1-6.
296. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996;1:3-11.
297. Yu D, Zhao Z, Simmons D. Interaction between mean arterial pressure and HbA1c in prediction of cardiovascular disease hospitalisation: a population-based case-control study. *J Diabetes Res* 2016;2016:8714745.
298. Bogin E, Massry S, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 1981;67:1215-27.
299. Fujii H, Kim J, Abe T, Umezu M, Fukagawa M. Relationship between parathyroid hormone and cardiac abnormalities in chronic dialysis patients. *Intern Med* 2006;46:1507-12.
300. Längle F, Abela C, Koller-Strametz J, et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg* 1994;18:619-24.
301. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106-12.
302. Ellam T, Fotheringham J, Wilkie M, Francis S, Chico T. Bone mineral metabolism parameters and urinary albumin excretion in a representative US population sample. *PloS one* 2014;9:e88388.
303. Kim H, Park H, Cho K, Han K, Ko B. Parathyroid hormone, vitamin D levels and urine albumin excretion in older persons: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Clin Endocrinol* 2014;80:34-40.



304. Osto E, Fallo F, Pelizzo M, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy. *Circulation* 2012;126:1031-9.
305. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1215-8.
306. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012;94:10-9.
307. Blanco-Rivero J, Cachoeiro V, Lahera V, et al. Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 2005;46:107-12.
308. Farquharson C, Struthers A. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci* 2002;103:425-31.
309. Bouillon R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens* 2009;22:816.
310. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007;20:713-9.
311. Bolland M, Grey A, Gamble G, Reid I. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1525-30.
312. Hjeltnesæth J, Hofsø D, Aasheim E, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:7.
313. Ford E, Ajani U, McGuire L, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228-30.
314. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet* 2010;375:2073-81.

315. Ibsen H, Olsen M, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
316. Hui J, Choi J, Mount D, Zhu Y, Zhang Y, Choi H. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R56.
317. Chin K, Nirwana S, Ngah W. Significant association between parathyroid hormone and uric acid level in men. *Clin Interv Aging* 2015;10:1377-80.
318. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism* 2014;63:150-60.
319. Corapi K, McMahon G, Wenger J, Seifter J, Bhan I. Association of loop diuretic use with higher parathyroid hormone levels in patients with normal renal function. *JAMA Intern Med* 2014;175:137-8.
320. García de Tena J, Hernández Gutiérrez C, Abejón López L. Blood pressure and serum parathyroid hormone level [Letter]. *JAMA Intern Med* 2015;175:1069.
321. Cicero A, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C, group BHS. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2014;32:57-64.
322. Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden A, et al. Association of uric acid genetic risk score with blood pressure The Rotterdam Study. *Hypertension* 2014;64:1061-6.
323. Fujita S, Okamoto Y, Shibata K, et al. Serum uric acid is associated with left ventricular hypertrophy independent of serum parathyroid hormone in male cardiac patients. *PLoS One* 2013;8:e82735.
324. Lau W, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy C, Mehrotra R. Alkaline phosphatase: Better than PTH as a marker of cardiovascular and bone disease? *Hemodial Int* 2014;18:720-4.
325. Carrivick S, Walsh J, Brown S, Wardrop R, Hadlow N. Brief report: Does PTH increase with age, independent of 25-hydroxyvitamin D, phosphate, renal function, and ionized calcium? *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2131-4.

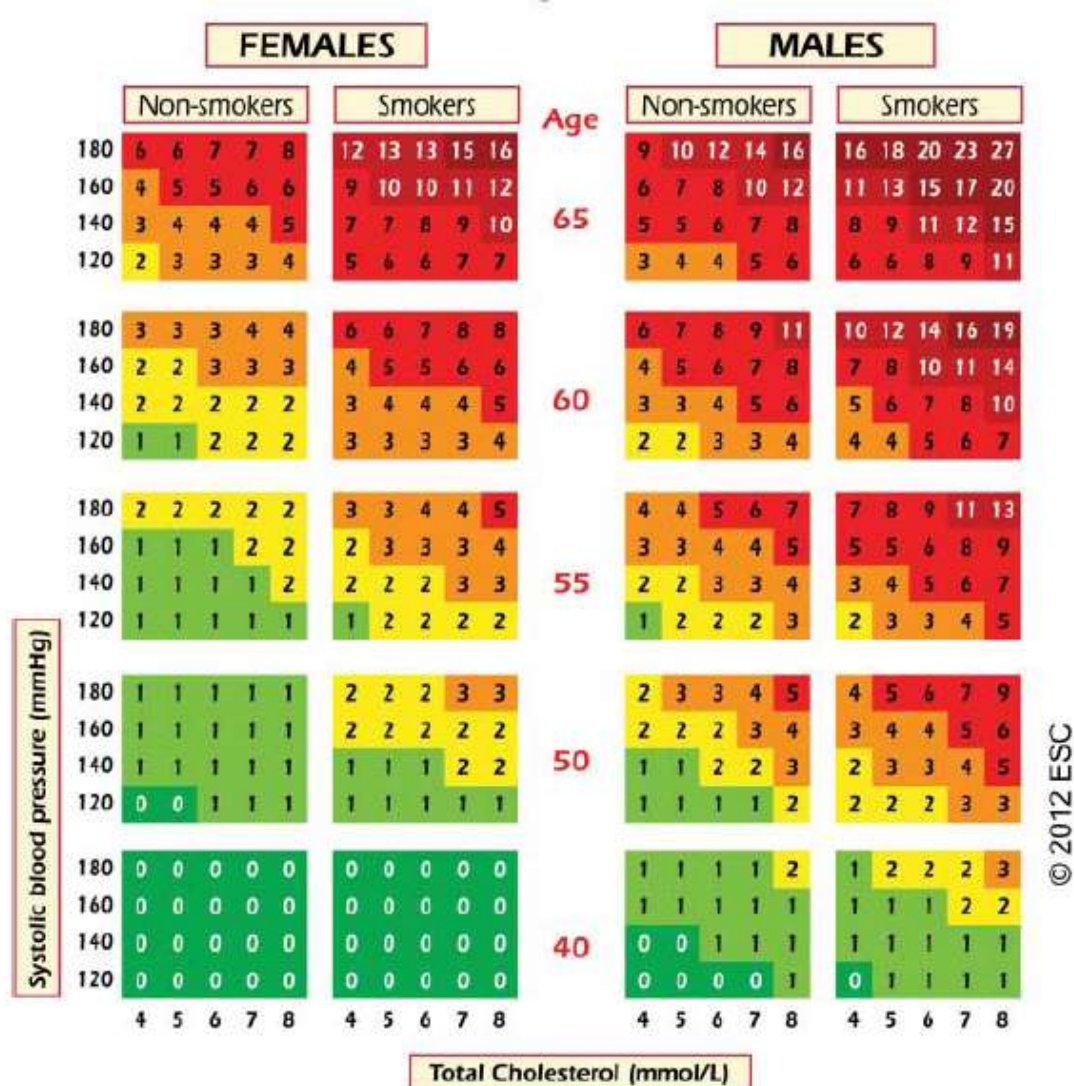
326. Nordin B, Need A, Morris H, O'Loughlin P, Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004;80:998-1002.
327. Ebeling P, Sandgren M, DiMagno E, Lane A, DeLuca H, Riggs B. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:176-82.
328. Ward B, Magno A, Walsh J, Ratajczak T. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clin Biochem* 2012;45:943-53.
329. Fischer E, Hannemann A, Rettig R, et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;99:965-71.
330. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* 2014;63:20-31.
331. Brown J, Williams J, Luther J, et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin–angiotensin–aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension* 2014;63:273-80.
332. Cha H, Jeong H, Jang S, et al. Parathyroid hormone accelerates decompensation following left ventricular hypertrophy. *Exp Mol Med* 2010;42:61-8.
333. Loncar G, Bozic B, Cvetinovic N, et al. Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure. *J Endocrinol Invest* 2016:1-8.
334. Snijder M, Lips P, Seidell J, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007;261:558-65.
335. Kim D, Kim J. Association of serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with hypertension in middle-aged and older Korean adults. *Am J Hypertens* 2016;29:96-103.

336. Kramer C, Swaminathan B, Hanley A, et al. Prospective associations of vitamin D status with  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, and glycemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes* 2014;63:3868-79.
337. Jennersjö P, Guldbrand H, Björne S, et al. A prospective observational study of all-cause mortality in relation to serum 25-OH vitamin D 3 and parathyroid hormone levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:53.
338. van Ballegooijen A, Reinders I, Visser M, et al. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E638-45.
339. El Hilali J, de Koning E, van Ballegooijen A, et al. Vitamin D, PTH and the risk of overall and disease-specific mortality: Results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:386-94.
340. Rendina D, Ippolito R, D'Elia L, et al. Hypovitaminosis D and organ damage in patients with arterial hypertension: a multicenter double blind randomised controlled trial of cholecalciferol supplementation (HYPODD). *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015;22:135-42.
341. Scragg R, Waayer D, Stewart A, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:318-25.
342. Pradhan A, Manson J. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155:252-6.
343. Bassuk S, Manson J, Lee I, et al. Baseline characteristics of participants in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *Contemp Clin Trials* 2016;47:235-43.

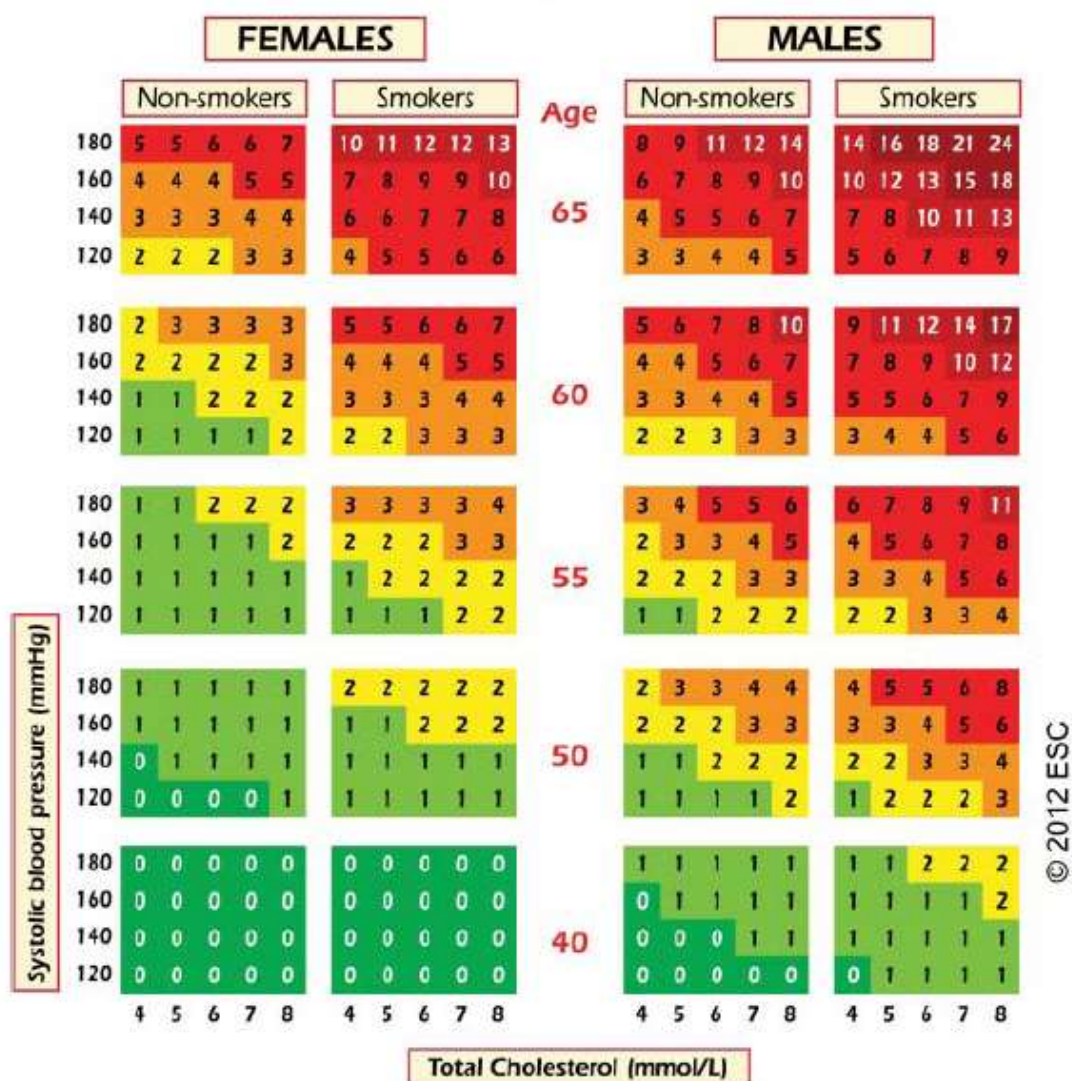
## **11. ANEXOS**

## 11.1 ANEXO 1: TABLAS SCORE PARA PAÍSES DE EUROPA DE BAJO RIESGO, ENTRE LOS QUE SE INCLUYE ESPAÑA

### 11.1.1 TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 0,8 mmol/l



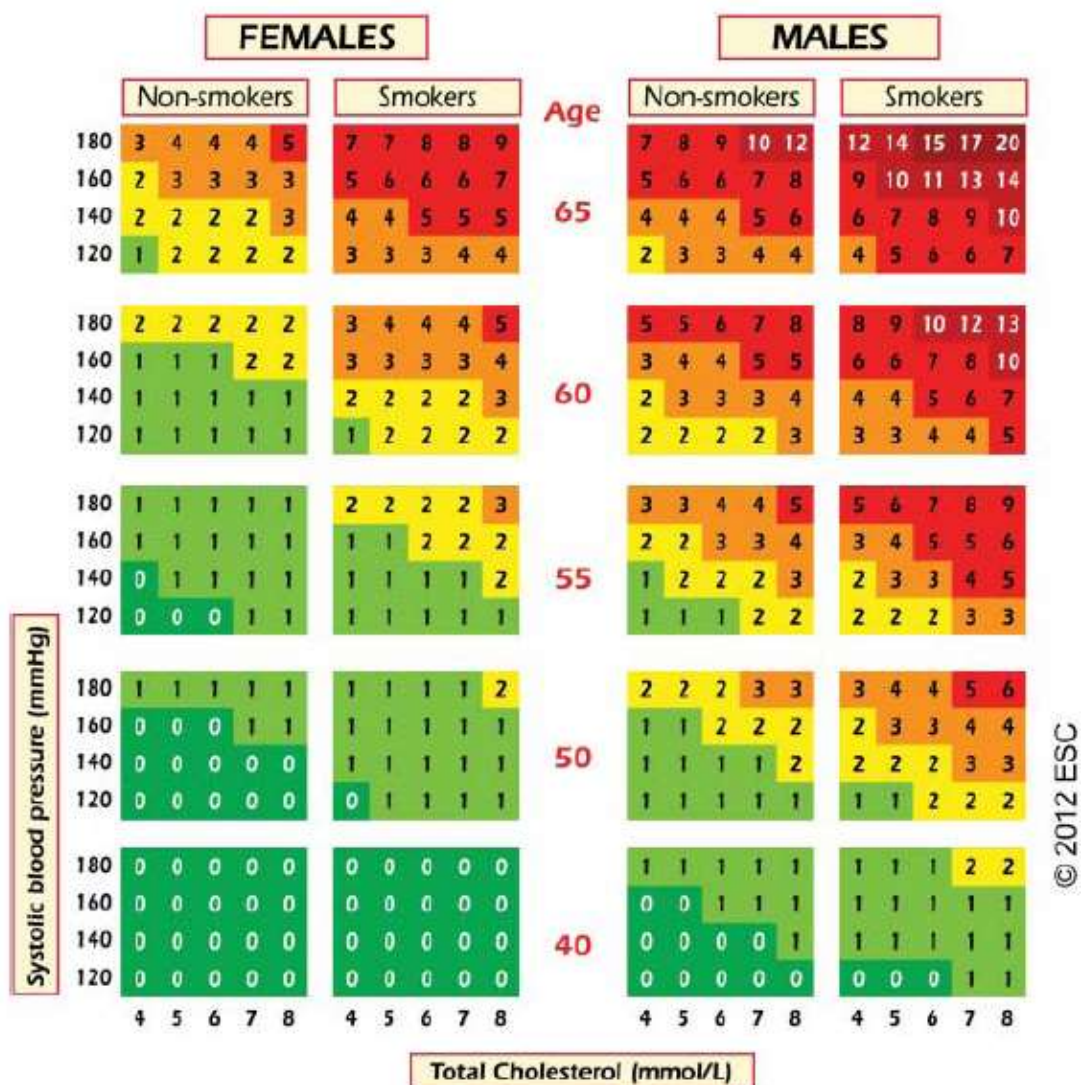
## 11.1.2 TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 1,0 mmol/l



SCORE chart for use in low risk regions - HDL 1.0 mmol/L



## 11.1.3 TABLAS AJUSTADAS PARA UN NIVEL DE HDL DE 1,4 mmol/l



SCORE chart for use in low risk regions - HDL 1.4 mmol/L







## 11.2 ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

### Estimado señor/a:

Es invitado a tomar parte en un estudio observacional para evaluar la posible asociación entre la concentración sérica de vitamina D determinada mediante 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] y los parámetros obtenidos mediante MAPA en una serie consecutiva de pacientes hipertensos estudiados en la Unidad de HTA-RV de nuestro centro.

Este documento tiene como finalidad aportarle toda la información que usted pueda necesitar conocer. Tómese el tiempo necesario para leerlo cuidadosamente. Usted puede hacer todas las preguntas que quiera a su médico para comprender bien este estudio antes de autorizarnos su participación.

### INTRODUCCIÓN:

La hipertensión arterial afecta al 25% de la población occidental y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus, arteriopatía periférica e insuficiencia renal.

Datos recientes sugieren que la vitamina D, además de acciones endocrinas sobre el metabolismo fosfocálcico, ejerce acciones paracrinas sobre el sistema vascular. Aunque diversos estudios han sugerido una asociación entre concentraciones bajas de vitamina D e hipertensión arterial, esta posible relación no se ha confirmado en otros trabajos. Una de las limitaciones de estos estudios podría ser la medida de presión arterial en la consulta o automedida domiciliaria referidas por los propios pacientes.

La determinación de los valores séricos de 25 hidroxicolecalciferol [25(OH)D] permite establecer el estado de vitamina D de un sujeto. Por otro lado, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), permite conocer de forma objetiva las cifras de tensión arterial durante varias determinaciones a lo largo de 24 h y establecer la media de la verdadera presión arterial, estando este resultado más estrechamente relacionado con la lesión en órgano diana, identificando además patrones circadianos anormales de presión arterial asociados también a un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

### **¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

Evaluar la posible relación entre déficit de vitamina D estimada mediante la concentración sérica de vitamina D [25(OH)D] y cifras de presión arterial determinada mediante MAPA en pacientes hipertensos seguidos en la consulta de Riesgo Vascular de nuestro centro.

Evaluar la relación entre concentraciones séricas de vitamina D [25(OH)D] y marcadores de daño en órgano diana y marcadores séricos de riesgo vascular.

Para llevar a cabo estos objetivos, su médico solicitará la determinación de los valores séricos de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) en una de sus analíticas rutinarias de control.

### **¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?**

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. La relación con su médico no se verá afectada tanto si usted decide participar como si decide no hacerlo.

Si usted decide participar, tendrá que firmar un consentimiento informado para confirmar que el propósito le ha sido explicado con claridad y que está de acuerdo en participar.

Al dar su consentimiento, está dando permiso para que se extraiga de su historial médico información específica en forma codificada y, por lo tanto, en una forma confidencial, para que sea analizada para propósitos de investigación.

Usted puede decidir no participar sin que ello afecte a ninguno de los beneficios médicos a los que tiene derecho.

### **¿QUÉ ME PASARÍA SI PARTICIPO?**

Si usted acepta participar en el estudio, su doctor solicitará en una de sus analíticas rutinarias de control, concentraciones séricas de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol). Si usted obtuviese como resultado déficit de vitamina D, su médico podrá realizar recomendaciones nutricionales y de hábitos saludables en su vida diaria o bien aportarle algún tipo de suplemento vitamínico para paliar dicho déficit.

### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DEL ESTUDIO?**

Este estudio observacional sólo puede implicar el diagnóstico de un déficit vitamínico y, en ese caso, tomar medidas higiénico-dietéticas o mediante

tratamiento médico mediante suplementos vitamínicos, si fuese necesario, sin que en el momento actual se haya descrito ningún riesgo.

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS DE PARTICIPAR?**

Si usted nos autoriza a determinar sus valores séricos de vitamina D (25-hidroxicolelciferol), nos ayudará a intentar encontrar relación con el déficit de dicha vitamina y algunos factores de riesgo cardiovascular, y en caso de objetivarse déficit de vitamina D, poder suplementarlo aportando así beneficios para su metabolismo fosfocálcico (sistema óseo).

### **¿QUÉ PASA CON LA CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE LOS DATOS?**

El procesamiento de los datos personales se hará conforme con la Directiva de la Unión Europea sobre privacidad de los datos (95/46/EC) y de acuerdo a la Ley orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007.

## 11.3 ANEXO 3: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la información provista en este formulario de consentimiento. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en éste han sido atendidas.

Libremente consiento a participar en este estudio de investigación.

D/Dña\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Su firma

\_\_\_\_\_

Fecha

\*\*\*\*\*

Dr/Dra\_\_\_\_\_

Nombre de la persona que explica el consentimiento

\_\_\_\_\_

Firma de la persona que explica el  
Consentimiento

\_\_\_\_\_

Fecha

## 11.4 ANEXO 4: INFORME COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



La Comisión de Investigación del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración el proyecto de investigación titulado **“Efectos del déficit de vitamina D sobre la presión arterial determinada mediante monitorización ambulatoria de 24 horas en pacientes hipertensos”**, dirigido por el Dr. Jaime García Tena del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara.

La Comisión de Investigación determina que el proyecto es viable y se ajusta a los objetivos marcados por la convocatoria del Instituto de Salud Carlos III. Por ello, considera y entiende como oportuna la realización del mismo, ya que además, tanto el investigador principal como el resto de los investigadores tienen experiencia investigadora demostrada en el tema, como avalan otros proyectos que le han sido concedidos en convocatorias públicas y las publicaciones y comunicaciones presentadas a congresos.

En consecuencia, dado que el proyecto es metodológicamente correcto y nuestro Hospital cuenta con los medios técnicos y humanos necesarios para desarrollar el Plan de Trabajo, se emite este informe como **FAVORABLE** y se destaca como **muy oportuna** la realización del mismo.

Guadalajara, 4 de abril de 2012



Edo.: Javier Macías del Campo

Secretario de la Comisión de Investigación





## 11.5 ANEXO 5: INFORME APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración la guía clínica titulada: "**EFFECTOS DEL DEFICIT DE VITAMINA D SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL DETERMINADA MEDIANTE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE 24 HORAS EN PACIENTES HIPERTENSOS**".

Investigador Principal. Dr. Jaime García de Tena. Servicio de Medicina Interna

El Comité Ético de Investigación Clínica ha valorado dicho proyecto en su sesión del 24 de Abril de 2012 y ha decidido que, caso de llevarse a cabo, se ajusta a las normas éticas esenciales, así como a los procedimientos éticos vigentes en nuestro Hospital.

Guadalajara a, 30 de Abril de 2012.

Fdo. Dr. José Antonio Piqueras  
EL SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO  
DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

## **11.6 ANEXO 6: COMUNICACIÓN DE RESULTADOS**

### **11.6.1 CORRESPONDENCIA A REVISTAS INTERNACIONALES**

1. García de Tena J, Abejón L, Horcajo P. Vitamin D insufficiency [Letter].  
N Engl J Med. 2011;364:1378;

## THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

amples). These criteria would not be satisfied by many of the diagnoses included in hospital-wide mortality, and simply aggregating data across many dissimilar diagnoses does not resolve these problems.

Hospitals may use any approach they find useful to facilitate internal performance improvement, but the results of our study suggest that such methods should be carefully validated with clinical review. If a performance metric presents significant conceptual or methodological concerns, then it is equally problematic whether it is used for public reporting or tracked longitudinally for internal use. Following a potentially misleading signal may provide false assurance that performance is improving or, conversely, may misdirect the use of limited quality-improvement resources.

David M. Shahian, M.D.  
Lisa I. Iezzoni, M.D.  
Sharon-Lise T. Normand, Ph.D.  
Harvard Medical School  
Boston, MA  
dshahian@partners.org

Since publication of their article, the authors report no further potential conflict of interest.

## Vitamin D Insufficiency

**TO THE EDITOR:** In his review article, Rosen (Jan. 20 issue)<sup>1</sup> does not discuss the potential effect of vitamin D on blood pressure which might explain its protective role in cardiovascular risk that has been observed in some studies. The increased cardiovascular risk associated with vitamin D deficiency among the Framingham Offspring Study participants who were free of cardiovascular disease at baseline was magnified in the subgroup of patients with hypertension.<sup>2</sup> Moreover, some studies using data from the third National Health and Nutrition Examination Survey have shown an inverse association between 25-hydroxyvitamin D and hypertension or prehypertension.<sup>3,4</sup> It has been suggested that vitamin D could lower blood pressure through several mechanisms, including suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system, direct effects on vascular cells, and effects on calcium metabolism.<sup>5</sup> Taking into account the relatively safe and inexpensive way in which vitamin D levels can be restored, we believe that while the results of well-designed prospective trials of its effects on blood pressure are awaited, vitamin D supplementation should be offered to patients with levels of 25-hydroxyvitamin D below target values, especially those with hypertension.

Jaime García de Tena, M.D., Ph.D.  
Laura Abejón, M.D.  
Pedro Horcajo, M.D., Ph.D.  
Hospital Universitario de Guadalajara  
Guadalajara, Spain  
jgtena@terra.es

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:268-54.
2. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
3. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
4. Zhao G, Ford ES, Li C, Kris-Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010;28:1821-8.
5. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621-30.

**TO THE EDITOR:** Rosen provides a balanced article highlighting the lack of data from randomized trials of vitamin D (for outcomes other than bone mineral disease) to provide support for widespread supplementation. We wish to highlight important but poorly recognized complexities in vitamin D epidemiology. People with preclinical or clinical illness who are overweight or elderly or who have low mobility or chronic pain will spend less time outdoors than healthy people. Thus, reverse causality, whereby general preexisting poor health leads to low 25-hydroxyvitamin D levels, may play a pivotal role in observed associations of 25-hydroxyvitamin D with incident disease.<sup>1</sup> Furthermore, there is emerging evidence that levels of circulating 25-hydroxyvitamin D decrease significantly during the acute-phase response<sup>2,3</sup> (as do other circulating vitamins<sup>3,4</sup>).

## CORRESPONDENCE

providing another mechanism whereby lowered levels of 25-hydroxyvitamin D may be a response to disease rather than an antecedent. Although multivariable models may address some of these confounding factors, adjustments often remain incomplete or subject to residual confounding. Hence, we urge researchers relating circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations to disease development to be mindful of these limitations when interpreting such data.

Paul Welsh, Ph.D.

University of Glasgow  
Glasgow, United Kingdom  
paul.welsh@glasgow.ac.uk

Mike J.L. Peters, M.D., Ph.D.

VU University Medical Center  
Amsterdam, the Netherlands

Naveed Sattar, M.D., Ph.D.

University of Glasgow  
Glasgow, United Kingdom

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Welsh P, Peters MJL, Sattar N. Vitamin D in rheumatoid arthritis: a magic bullet or a mirage? The need to improve the evidence base prior to calls for supplementation. *Arthritis Rheum* 2011 March 11 (Epub ahead of print).
2. Reid D, Toole BJ, Knox S, et al. The relationship between the acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations following elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr* (in press).
3. Louw JA, Werbeck A, Louw ME, Kotze TJ, Cooper R, Labadarios D. Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. *Crit Care Med* 1992;20:934-41.
4. Galloway R, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem* 2000;37:289-97.

**TO THE EDITOR:** Rosen notes the potential, but as yet unproved, benefit of vitamin D for "metabolic, neoplastic, and immune disorders." One area not discussed is that vitamin D induces more than 3000 genes, many of which have a role in fetal development.<sup>1</sup> Thus, vitamin D may be particularly relevant to the "developmental origins hypothesis" described by Barker et al, in which environmental factors such as vitamin D may influence the genomic programming of fetal development and hence subsequent disease risk in both childhood and adult life.<sup>2</sup> If proved to be true, this hypothesis might help explain the observed association of vitamin D insufficiency with higher rates of respiratory infections, type 1 diabetes mellitus, and asthma.<sup>3</sup> This hypothesis is currently being tested in the ongoing Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART;

ClinicalTrials.gov number, NCT00856947), a randomized, controlled trial of 4400 IU of vitamin D versus 400 IU of vitamin D in 870 pregnant women and their offspring for the primary prevention of asthma.

Scott T. Weiss, M.D.

Augusto A. Litonjua, M.D., M.P.H.

Channing Laboratory  
Boston, MA  
scott.weiss@channing.harvard.edu

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Kuo AT, Bhattacharya S, Tantjara KG, et al. Transcriptomic analysis of human lung development. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;183:54-63.
2. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.
3. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031-5.

**TO THE EDITOR:** We believe that two aspects of 25-hydroxyvitamin D testing deserve further emphasis. First, substantial seasonal variation in levels of 25-hydroxyvitamin D is acknowledged, but no guidance on incorporating this variability into clinical care is offered. At the population level, 25-hydroxyvitamin D concentrations vary seasonally by up to 8 to 12 ng per milliliter, a large excursion relative to the mean concentration.<sup>1,2</sup> Therefore, in the clinical vignette presented, the 25-hydroxyvitamin D concentration of 21 ng per milliliter could in 6 months be 31 ng per milliliter if it was originally measured at the end of winter or 11 ng per milliliter if it was originally measured at the end of summer. This seasonal variation should reasonably affect clinical interpretation. Second, it is notable that the patient described in the vignette was white. Almost all data assessing "optimal" 25-hydroxyvitamin D concentrations derive from populations that are largely or entirely white, and vitamin D metabolism and levels clearly vary according to ethnicity.<sup>3</sup> We caution against extrapolating thresholds to nonwhites. In addition to clinical trials, further study of seasonal and racial or ethnic influences on "optimal" 25-hydroxyvitamin D concentrations should receive greater emphasis.

Ian H. de Boer, M.D.

Bryan Kestenbaum, M.D.

David S. Siscovick, M.D., M.P.H.

University of Washington  
Seattle, WA  
deboer@u.washington.edu



No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2007;86:959-64.
2. de Boer IH, Ichniowski GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69-77.
3. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985;76:470-3.

**THE AUTHOR REPLIES:** García de Tena and colleagues point to cohort studies suggesting an inverse association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and hypertension and the potential positive effects of vitamin D supplementation on blood pressure which may be mediated through the renin-angiotensin-aldosterone system. I would agree there is biologic plausibility to their argument. However, the lack of evidence from randomized, controlled trials and the conflicting data from other prospective cohort studies measuring vitamin D intake and incident disease, rather than serum levels of 25-hydroxyvitamin D, make recommendations regarding vitamin D supplementation in patients with hypertension and below-target values of 25-hydroxyvitamin D somewhat tenuous.<sup>1</sup>

Welsh and colleagues make an important point by suggesting that reverse causality and residual confounding could contribute to the observed associations between levels of serum 25-hydroxyvitamin D and incident disease. I agree completely and would reinforce their cautionary note about the limitations of existing data sets. With respect to the comments by Weiss and Litonjua regarding the putative role of vitamin D as an environmental factor that could influence genomic programming, I agree that this remains a testable hypothesis, and the results of the VDAART may be very valuable in that regard.

De Boer and colleagues raise a valid concern about racial or ethnic and seasonal influences on optimal concentrations of 25-hydroxyvitamin D. Several large studies confirm a seasonal varia-

tion of upward of 25% in serum levels of 25-hydroxyvitamin D at certain latitudes, and in the recent Institute of Medicine (IOM) report,<sup>1</sup> this effect was not only recognized but also discussed in regard to supplementation with both calcium and vitamin D.<sup>2,3</sup> Indeed, the IOM committee was so concerned about the data on seasonal variation that they elected to define dietary requirements by examining studies involving persons residing in northern latitudes. Clinically, this could be translated to mean that the optimal time to measure levels of serum 25-hydroxyvitamin D in patients would be during the winter months, when the concentration of vitamin D would be at its nadir. However, it should be noted that the IOM report was focused on a "population" rather than a "medical" model. The authors make an important and clinically relevant point regarding nonwhite populations. Baseline levels of serum 25-hydroxyvitamin D are lower in dark-skinned persons, and their response to supplementation relative to clinical outcomes may differ dramatically from that of whites.<sup>4</sup> The IOM report highlights the need, as stressed by de Boer et al., for much more research involving nonwhite persons who have low serum levels of 25-hydroxyvitamin D.<sup>1</sup>

Clifford J. Rosen, M.D.

Maine Medical Center Research Institute  
Scarborough, ME  
rosenc@mmc.org

Since publication of his article, the author reports no further potential conflict of interest.

1. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: Institute of Medicine, 2011. (<http://www.iom.edu/vitaminD>)
2. Storm D, Eslin R, Porter ES, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3817-25.
3. Meier C, Wolke HW, Wirtz K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1221-30.
4. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano ME, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-27.

## Propranolol for Intractable Diffuse Lymphangiomatosis

**TO THE EDITOR:** Diffuse lymphangiomatosis is a rare congenital disease with a usually poor prognosis, especially for children with thoracic lesions.

Current therapies include surgery, interferon, radiotherapy, and glucocorticoids, but these therapies have side effects, and the treatment strategy

## 2. García de Tena J, Abejón López L, Hernández Gutiérrez C, Bernal Bello D, Rodríguez Zapata M. Vitamin D status and ill health [Letter]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:e9-10.

### Correspondence

No changes occurred in markers of cardiovascular risk, glucose sensitivity, or inflammation (apart from a small change in apolipoprotein B100 that was of debatable clinical significance). Our study suggests that vitamin D status might not only be a marker of ill health, but also an indicator of other effects related to season or sunlight levels that might benefit long-term health.

We declare that we have no competing interests.

\*Helen M Macdonald, Adrian D Wood, William D Fraser, William G Simpson  
h.macdonald@abdn.ac.uk

School of Medicine and Dentistry University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, UK (HMM, ADW); Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK (WDF); and Department of Clinical Biochemistry, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, UK (WGS)

1. Autier P, Borel M, Frost C, Muller P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:76-89.
2. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
3. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a meta-analysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1344-49.
4. Prentice RL, Pettenger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24:567-80.
5. Wood AD, Seemab KR, Ties F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 92:3557-68.

In their review,<sup>1</sup> Philippe Autier and colleagues examined the evidence base relating vitamin D status and supplementation to various health outcomes, and concluded that available data are insufficient to deduce a causal role for vitamin D in such conditions. This conclusion is concordant with our own findings, which resulted from a similar approach with a systematic review and meta-analysis, in the examination of the role of vitamin D in pregnancy in terms of health of the mother and child. Funded by UK National Institute for

Health Research Health Technology Assessment, and with standard UK Centre for Reviews and Dissemination procedures, we identified 76 articles for review from 16 842 citations (excluding duplications).<sup>2</sup> We noted evidence of positive associations between numerous health outcomes and maternal 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) status, including birth-weight (the pooled regression coefficient after adjustment for potential confounding factors was 5.63 g [95% CI 1.11-10.16] change per 10% change in maternal 25[OH]D serum concentration in a meta-analysis of three observational studies), offspring cord blood or postnatal calcium concentrations (meta-analysis of six intervention studies, which were all deemed to be at high risk of bias, with concentrations a mean of 0.05 mmol/L (95% CI 0.02, 0.05) greater in offspring of mothers supplemented versus unsupplemented with vitamin D in pregnancy, and offspring bone mass (positive relationship with maternal serum 25(OH)D in pregnancy, in observational studies deemed to be of good quality, but which did not permit meta-analysis).

Overall, we noted substantial heterogeneity between the studies and conflicting evidence for most outcomes. Indeed, we noted no convincing evidence for any association between maternal vitamin D status and conditions previously linked to vitamin D deficiency, such as offspring asthma, atopy, type 1 diabetes, or blood pressure. Our conclusion echoed that of both Autier and colleagues<sup>1</sup> and the editors of *The Lancet Diabetes & Endocrinology*,<sup>3</sup> in that insufficient evidence exists on which to base any clinical recommendations, and that high quality randomised trials are needed.<sup>4</sup> Such trials are now ongoing, for example the vitamin D and omega-3 trial (VITAL) study in the USA, and our own randomised controlled trial in pregnant women (MAVIDOS),<sup>5</sup> which aims to optimise offspring bone mass.

Investigations such as these should help to answer the questions posed by previous observational studies. Hopefully, in the next 5-10 years, the evidence supporting or refuting a role for vitamin D supplementation in human health will become much more clearly documented.

We declare that we have no competing interests.

\*Nicholas C Harvey, Cyrus Cooper  
nch@mrc.soton.ac.uk

MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK (NCH, CC); NHR Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK (NCH, CC); and NHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, University of Oxford, Oxford, UK (CC)

1. Autier P, Borel M, Frost C, Muller P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:76-89.
2. Harvey NC, Hulshof C, Harn G, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *PLoS One* (in press).
3. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Vitamin D: chasing a myth? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:1.
4. Harvey NC, Cooper C. Vitamin D: some perspective please. *BMJ* 2012; 345:e8595.
5. Harvey NC, Javidi K, Bishop N, et al. MAVIDOS: maternal vitamin D osteoporosis study: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13:13.

In their Review,<sup>1</sup> Philippe Autier and colleagues point out several limitations related to studies linking vitamin D status and health outcomes and suggest that 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) concentrations might be a biological marker of deteriorating health instead of having a causal role. However, no mention is made that the studies reviewed did not take into account serum bioavailable concentrations of 25(OH)D, which might be a more appropriate marker of vitamin D status than total serum concentration.<sup>2</sup> Notably, Powe et al<sup>3</sup> showed that some polymorphisms in the vitamin D-binding protein that are prevalent in black Americans, but also present in white Americans, could explain why some individuals with low serum concentrations of total 25(OH)D can show normal values of bioavailable 25(OH)D. These findings might

explain why some individuals or ethnic groups with low total serum 25(OH)D concentrations who carry such genetic variants might not show clinical effects associated with vitamin D deficiency, such as reduced bone-mineral density<sup>2</sup> or increased risk of coronary heart disease.<sup>3</sup> Thus, a low serum 25(OH)D concentration alone should not be regarded uniformly as a marker of ill health but the result, at least in some individuals, of relatively common genetic variants not necessarily linked to deteriorating health. Accordingly, a clinical benefit from vitamin D supplementation cannot be anticipated in healthy individuals with genetically determined low serum total 25(OH)D concentrations, but normal bioavailable 25(OH)D levels. In our opinion, the emerging role of serum bioavailable 25(OH)D underscores the complexity of vitamin D metabolism and the limitations of assessing the effects of its supplementation on health outcomes on the basis of surrogate markers of vitamin D status, which might be poorly related to its true biological activity in some individuals.

We declare that we have no competing interests.

\*Jaime García de Tena,  
Laura Abegón-López,  
Cristina Hernández-Gutiérrez,  
David Bernal-Bello,  
Manuel Rodríguez-Zapata  
jgtena@movistar.es

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Guadalajara 19002, Spain (JGdT, LA-L, CH-G, MB-Z); and Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Spain (DB-B)

- 1 Autier P, Boniol M, Pico C, Muller P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76–89.
- 2 Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013; 369: 1993–2000.
- 3 Aloia JF. African Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (suppl): S45–50.
- 4 Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Lu JH, et al. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. *JAMA* 2013; 310: 179–88.

We are disappointed that the Review<sup>1</sup> by Philippe Autier and colleagues omitted geographical evidence suggesting that increased levels of solar ultraviolet B radiation, the controlling factor in vitamin D biosynthesis, is associated with a substantially reduced incidence of many diseases, including some common cancers.<sup>4</sup> The number of studies supporting the theory that vitamin D prevents these cancers has been growing for decades.

Most major advances in understanding of the mechanism behind the protective effects of vitamin D have resulted from epidemiological studies. The first disease associated with vitamin D deficiency was identified by Jędrzej Śniadecki in 1832, who noticed a strikingly increased incidence of rickets in dark central Warsaw compared with sunnier rural districts, and Theobald Palm, who published a map that identified sunlight deficiency as the main cause of rickets. Moreover, incidence of colon cancer<sup>5</sup> and adenocarcinoma of the female breast<sup>6</sup> were first identified as being related to vitamin D deficiency from mapping of disease rates with maps developed for the US War on Cancer. Such maps showed that cancers that are mainly due to vitamin D deficiency have a characteristic signature in their geographical distribution. When the incidence rates are plotted according to ultraviolet B radiation, with such radiation in the southern hemisphere denoted as negative values, the parabolic curve that results corresponds exactly to the distinctive geographical signature of solar irradiance.<sup>5</sup> Stated technically, the incidence rate is directly proportional to the inverse of the cosine of the latitude of the country. This definition is identical to the formula for solar irradiance by latitude. The strong geographical association between high latitude and high risk of cancer argues strongly against reverse causation. It provides

compelling evidence that vitamin D is the major factor accounting for the latitude gradient in several cancers. Prospective cohort and nested-case control studies have confirmed this association in cohorts such as the Harvard (for breast cancer) and Johns Hopkins University (for colon cancer) cohorts.

Reduced risk of disease in association with increased 25-hydroxyvitamin D concentrations is well established based on the Hill criteria for disease causation that include temporal sequence and dose-response gradient. The inverse associations of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with colon cancer and adenocarcinoma of the female breast are well documented, and the negative studies that exist do not nullify the results of many positive studies. These discoveries have great potential for major advances to be made in prevention of some cancers. The opinions expressed in Autier and colleagues' Review and the accompanying editorial are particularly ill-timed in view of the sad resurgence of rickets and the high rates of colon cancer and other diseases related to vitamin D deficiency in the UK and other countries distant from the equator.

We declare that we have no competing interests.

\*Cedric F Garland, Edward D Gorham,  
Heather E Hofflich, Sharif B Mohr  
cgarland@ucsd.edu

University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093, USA (CFG, EDG, HEM, SBM)

- 1 Autier P, Boniol M, Pico C, Muller P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76–89.
- 2 Garland C, Garland F, Gorham E, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252–63.
- 3 Garland CF, Coriack GW, Garland FC, Hebling KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 111: 1176–78.
- 4 Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res* 2011; 31: 2939–48.
- 5 Jacobson MZ. Fundamentals of atmospheric modeling. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 280–95.



### 3. García de Tena J, Hernández Gutiérrez C, Abejón López L. Blood pressure and serum parathyroid hormone level [Letter]. JAMA Intern Med 2015;175:1069

Letters

the available tests, the costs attributed to those tests, and the preferences of clinicians and patients are more variable in the United States than in Europe. Changes to guidelines<sup>1</sup> before there is strong evidence about the best approach may be ill advised. Such changes may increase confusion or lead to over-evaluation and treatment of transient HPV infections or inadvertent increases in cancers.

The authors take issue with my statement that in actual practice, clinicians may order primary co-testing for women as young as 25 years, although current guidelines recommend primary HPV testing alone. I agree that in a well-monitored setting with clear protocols and systems, primary HPV testing with reflex cytology testing might be ideal. However, there are challenges, such as clinician misunderstanding of the protocols (ie, "more is better so why not just get both tests"), patient demand, or practical factors (eg, for some practices, primary HPV testing is performed in a laboratory that is far from the cytology laboratory, so transporting only some specimens to the cytology laboratory may be cumbersome).

Finally, a recent article,<sup>2</sup> although addressing a different question with respect to changing screening guidelines, makes important points. First, annual cervical cytology-based testing should be the benchmark for cancer prevention when introducing new technology. Second, the outcome of interest is really cancer, not high-grade dysplasia (although this is often used as a surrogate end point). Cancer rates cannot be estimated in 3 years (the time frame of the Athena study on which the US Food and Drug Administration approval of primary HPV testing was based).<sup>3</sup> Thus, best estimates of cancer risks with different scenarios require formal modeling. Finally, the views of clinicians and patients about levels of acceptable risk of cervical cancer should be considered.

Sarah Feldman, MD, MPH

**Author Affiliation:** Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.

**Corresponding Author:** Sarah Feldman, MD, MPH, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115 (sfeldman@partners.org).

**Conflict of Interest Disclosures:** None reported.

1. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178-182.

2. Kinney WK, Wright TC, Dinkelspiel HE, DeFrancesco M, Thomas Cox J, Huh W. Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):311-315.

3. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-192.

#### Blood Pressure and Serum Parathyroid Hormone Level

**To the Editor:** In their Research Letter testing the hypothesis of an association between diuretic use and elevated serum parathyroid hormone (PTH) levels in adults with normal renal function, Corapi et al<sup>1</sup> state that their findings demonstrate that loop use is associated with higher PTH level, even after adjustment for potential confounders. Of note, the authors did not include blood pressure as a covariate in their multivariable

model. Although heart failure—included in the multivariable analysis—is one of its main indications, loop diuretics are not exclusively used for this condition and have been shown to achieve a good response as combination therapy in patients with resistant hypertension.<sup>2</sup> Moreover, a history of hypertension is common in patients with heart failure, especially in those with preserved left ventricular systolic function.<sup>3</sup>

Interestingly, a recent study suggests a mechanistic association between blood pressure and PTH level through an interplay between this hormone and the renin-angiotensin-aldosterone system.<sup>4</sup> Moreover, an epidemiological study, which also used data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) cohort, found that serum PTH levels were significantly positively associated with both systolic and diastolic blood pressure, as well as an increased likelihood for hypertension and prehypertension.<sup>5</sup> Furthermore, the reduction of both systolic and diastolic blood pressure after parathyroidectomy in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism suggests an etiologic role of PTH on high blood pressure.<sup>6</sup>

In our opinion, taking into account the aforementioned evidence, it would be interesting for the authors to provide data on the association between PTH serum levels and loop diuretic use from the NHANES cohort, including blood pressure in the multivariable analysis to avoid potential confounding bias.

Jaime García de Tena, MD, PhD  
Cristina Hernández-Gutiérrez, MD  
Laura Abejón-López, MD

**Author Affiliations:** Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Spain (García de Tena, Hernández-Gutiérrez); Emergency Medicine Department, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Spain (Abejón-López).

**Corresponding Author:** Jaime García de Tena, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, c/Donante de Sangre s/n, 19002 Guadalajara, Spain (jgtena@movistar.es).

**Conflict of Interest Disclosures:** Dr García de Tena has received payment for lectures and consulting from Abbvie. Dr Hernández-Gutiérrez has received payment for lectures from Abbvie. No other disclosures are reported.

1. Corapi KM, McMahon GM, Wenger JB, Seftler JL, Bhan I. Association of loop diuretic use with higher parathyroid hormone levels in patients with normal renal function. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):137-138.

2. Mancini G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219.

3. Brown JM, Williams JS, Luther JM, et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension*. 2014;63(2):273-280.

4. Zhao G, Ford ES, Li C, Kris-Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens*. 2010;28(9):1821-1828.

5. Heylinger A, Tangirich V, Wieber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146(5):1042-1047.

**In Reply:** In our study, we demonstrated a significant relationship between the use of loop diuretics and serum parathyroid hormone (PTH) level in individuals with a preserved renal function.<sup>1</sup> We hypothesized that this relationship was the result of the well-known increase in urinary calcium excretion

jamainternmedicine.com

JAMA Internal Medicine June 2015 Volume 175, Number 6 1069

Copyright 2015 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <http://jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/interned/934061/> by a Servicio de Salud de Castilla La Mancha User on 04/04/2017



## Letters

associated with loop diuretic use and that the rise in serum PTH level was a compensatory response to maintain serum calcium within the normal range. This relationship has been seen in specific patient populations, including those with chronic kidney disease<sup>2</sup> or congestive heart failure.<sup>3</sup> Thus, in selecting covariates we included both estimated glomerular filtration rate and a history of congestive heart failure in our final model.

Loop diuretics are occasionally used in the treatment of other conditions, such as resistant hypertension. Some patients with resistant hypertension who are prescribed loop diuretics may have a component of chronic kidney disease, which may also influence the relationship with PTH.<sup>4</sup> To address the suggestion by García de Tena et al, we revisited the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data set: a questionnaire item captured a history of high blood pressure, and the examination portion of NHANES included up to 3 blood pressure measurements (in our cohort, 75% of patients had 3 blood pressure measurements). We added both assessments of hypertension to our previously published model, defining measured hypertension as a mean blood pressure higher than 140/90 mm Hg. Regardless of which definition was applied (questionnaire-based definition or measured blood pressure), loop diuretic use remained a significant predictor of PTH ( $\beta = 0.11$  [ $P = .001$ ] and  $\beta = 0.12$  [ $P < .001$ ], respectively).

We thank García de Tena and colleagues for their thoughtful suggestion. There may well be confounding between loop use and a diagnosis of hypertension; however, this did not extinguish the significant relationship between loop diuretic use and PTH level.

Kristin M. Corapi, MD, MMSc  
Julia B. Wenger, MPH  
Ishir Bhan, MD, MPH

**Author Affiliations:** Division of Nephrology, Massachusetts General Hospital, Boston.

**Corresponding Author:** Kristin M. Corapi, MD, MMSc, Division of Nephrology, Massachusetts General Hospital, 55 Cambridge St, Ste 302, Boston, MA 02114 (kcorapi@partners.org).

**Conflict of Interest Disclosures:** None reported.

1. Corapi KM, McMahon GM, Wenger JB, Seifert JL, Bhan I. Association of loop diuretic use with higher parathyroid hormone levels in patients with normal renal function. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):137-138.
2. Isakova T, Anderson CA, Leonard MB, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1258-1265.
3. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(11):1186-1192.
4. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):35-40.

## CORRECTION

**Incorrect MACE End Point:** In the article titled "Association of  $\beta$ -Blocker Therapy With Risks of Adverse Cardiovascular Events and Deaths in Patients With Ischemic Heart Disease Undergoing Noncardiac Surgery: A Danish Nationwide Cohort Study," published online November 18, 2013, and also in the March 2014 issue of *JAMA Internal Medicine* (2014;174(3):336-344, doi:10.1001/jamainternmed.2013.11349), an error occurred in one part of the composite major cardiovascular adverse events (MACE) end point. All analyses were recalculated after correction of the end point, and the values were substantially unaltered. More important, none of the study's conclusions were affected. This article was corrected online.

**Missing Signature Block for In Reply Letter:** The "In reply" letter to "Lactulose vs Polyethylene Glycol for Treatment of Hepatic Encephalopathy" in the May issue of *JAMA Internal Medicine* (2015;175(5):868-869) was missing the signature block. The signature block text should read as follows: Robert S. Rahimi, MD, MS, Jennifer A. Cutler, MD, Don C. Rockey, MD. **Author Affiliations:** Annette C. and Harold C. Simmons Transplant Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas (Rahimi); Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Cutler); Parkland Memorial Hospital, Parkland Health and Hospital System, Dallas, Texas (Cutler); Department of Internal Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina (Rockey).

### 11.6.2 PÓSTERES Y COMUNICACIONES ORALES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. Abejón López L, García de Tena J, Bernal Bello, D, Águila Fernández-Paniagua E, Chacón Testor P, Horcajo Aranda P, Mateos Hernández J, Rodríguez Zapata M. **RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGÚN MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.** XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Maspalomas, 26-28 de octubre de 2011
2. L Abejón López, J. García de Tena, D. Bernal Bello, C. Hernández Gutiérrez, M. Torralba González de Suso, P. Horcajo Aranda, J. Mateos Hernández, M. Rodríguez Zapata. Department of Internal Medicine. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. Spain. **LOW 25-HYDROXI-VITAMIN D LEVELS ARE ASSOCIATED WITH HIGHER MEAN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND INCREASED BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AS MEASURED BY 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING.** XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. 11th Congress of the European federation of Internal medicine (EFIM). Madrid. Octubre 2012.
3. L. Abejón López, J. García de Tena, C. Hernández Gutiérrez, G. Pindao Quesada, E. Martínez Pérez, P. Horcajo Aranda, J. Mateos, M. Rodríguez Zapata. **NIVELES ELEVADOS DE PTH SE ASOCIAN CON UN AUMENTO DE LA VARIABILIDAD DE PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA Y EMPEORAMIENTO DE LA LESIÓNEN ÓRGANO**

- DIANA EN PACIENTES HIPERTENSOS.** XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. IV Congreso Ibérico de Medicina Interna. II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia. Murcia. Noviembre 2014
4. L. Abejón López, C. Hernández Gutiérrez, E. Martínez Pérez, G. Pindao Quesada, J. Mateos Hernández, P. Horcajo Aranda, M. Rodríguez Zapata, J. García de Tena. **HIGH AMBULATORY BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND WORSE TARGET ORGAN DAMAGE ARE ASSOCIATED WITH ELEVATED PARATHYROID HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION.** 25<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milán. Junio 2015.
5. G. Pindao Quesada, L. Abejón López, C. Hernández Gutiérrez, A. Morales Ortega, P. Horcajo Aranda, M. Torralba González de Suso, M. Rodríguez Zapata, J. García de Tena. **ASOCIACIÓN ENTRE HORMONA PARATIROIDEA Y VITAMINA D CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DE LESIÓN EN ÓRGANO DIANA EN PACIENTES DIABÉTICOS HIPERTENSOS.** XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. IX Congreso de la Sociedad Extremeña de Medicina Interna (SEMXTMI). Sevilla. Noviembre 2015

